

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Liprolog jest jałowym, przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 10 ml, co odpowiada 1000 j. insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Liprolog jest również wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liprolog można podawać krótko przed posiłkami. W razie potrzeby Liprolog można podawać wkrótce po posiłku. Liprolog należy podawać w iniekcjach podskórnych lub za pomocą pompy infuzyjnej do ciągłych wlewów podskórnych (patrz punkt 4.2). Liprolog można również podawać w iniekcjach domięśniowych, jednak nie jest to zalecane. W razie potrzeby Liprolog można podawać dożylnie, na przykład w celu kontroli poziomu glukozy we krwi w kwasicy ketonowej, w przypadku chorób o ostrym przebiegu, lub podczas operacji i w okresie pooperacyjnym.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że Liprolog nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym Liprolog wykazuje szybki początek działania oraz krótszy czas działania (2 do 5 godzin) w porównaniu z insuliną krótkodziałającą. Ten szybki początek działania umożliwia podawanie preparatu Liprolog w iniekcji (lub w przypadku podawania w postaci ciągłego wlewu podskórnego - bolus) w bardzo niewielkim odstępnie czasu od posiłku. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Niezależnie od miejsca iniekcji zachowany jest szybszy początek działania leku w porównaniu z

rozpuszczalną insuliną ludzką. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania preparatu Liprolog zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

Liprolog można stosować jednocześnie z długo działającą insuliną lub z doustnymi lekami pochodnymi sulfonylomocznika, jeśli jest to zgodne z zaleceniami lekarza.

Podawanie preparatu Liprolog przez insulinową pompę infuzyjną:

Do wlewów insuliny lizpro można stosować tylko niektóre insulinowe pompy infuzyjne oznaczone symbolem CE. Przed rozpoczęciem wlewu insuliny lizpro należy zapoznać się z instrukcją producenta, aby stwierdzić, czy jest to odpowiednia pompa. Przeczytać i wykonywać instrukcje dołączone do pompy infuzyjnej. Używać zbiornika i cewnika odpowiedniego dla danej pompy. Zestaw infuzyjny (cewnik i igłę) należy zmieniać zgodnie z instrukcją zawartą w informacji o produkcie dołączonej do zestawu infuzyjnego. W razie wystąpienia hipoglikemii, infuzję należy przerwać do czasu ustąpienia hipoglikemii. Jeśli hipoglikemia powtarza się lub jest ciężka, należy powiadomić lekarza prowadzącego i rozważyć ograniczenie lub przerwanie wlewów insuliny. Wadliwe działanie pompy lub zatkanie zestawu infuzyjnego może spowodować nagły wzrost poziomu glukozy. W przypadku podejrzenia, że wystąpiła przerwa w przepływie insuliny, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi urządzenia i jeżeli jest to stosowne, powiadomić lekarza prowadzącego. W przypadku, kiedy lek Liprolog podaje się przez insulinową pompę infuzyjną, nie należy mieszać go z żadną inną insuliną.

Dożylnie podawanie insuliny:

Dożylnie podawanie insuliny lizpro należy wykonywać zgodnie ze przyjętą praktyką kliniczną dotyczącą iniekcji dożylnych, na przykład bolus lub wlew dożylny. Konieczne jest częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Systemy infuzyjne w stężeniach od 0,1 j./ml do 1,0 j./ml insuliny lizpro w 0,9 % roztworze chlorku sodu lub 5 % roztworze glukozy są stabilne w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Zaleca się sprawdzenie pompy przed rozpoczęciem wlewu u pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku stosowania szybko działających insulin każdy pacjent przyjmujący również insulinę podstawową musi zoptymalizować dawkowanie obu insulin, aby uzyskać kontrolę poziomu glukozy przez całą dobę, zwłaszcza w nocy lub na czczo.

Do strzykawki należy pobrać najpierw krócej działającą insulinę Liprolog, aby zapobiec zanieczyszczeniu fiolki dłużej działającą insuliną. Mieszanie insulin wcześniej lub bezpośrednio przed wykonaniem iniekcji zależy od zaleceń lekarza. Należy jednak przestrzegać jednakowego schematu postępowania.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii. Następstwem farmakodynamiki szybko działających analogów insuliny jest to, że jeśli wystąpi hipoglikemia, może ona pojawić się w krótszym czasie po iniekcji niż w przypadku podania ludzkiej insuliny rozpuszczalnej.

Liprolog można stosować u dzieci zamiast insuliny rozpuszczanej tylko wtedy, gdy szybkie działanie insuliny może być dla nich korzystne, na przykład pod względem czasu iniekcji w stosunku do pory posiłku.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (np. ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoaminoooksydazy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, betaadrenolityki, oktreetyd lub alkohol.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog. (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ścisłe monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkazania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i wydatkowanej energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanej nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szybkodziałający analog insuliny ludzkiej. Kod ATC: A10A B04

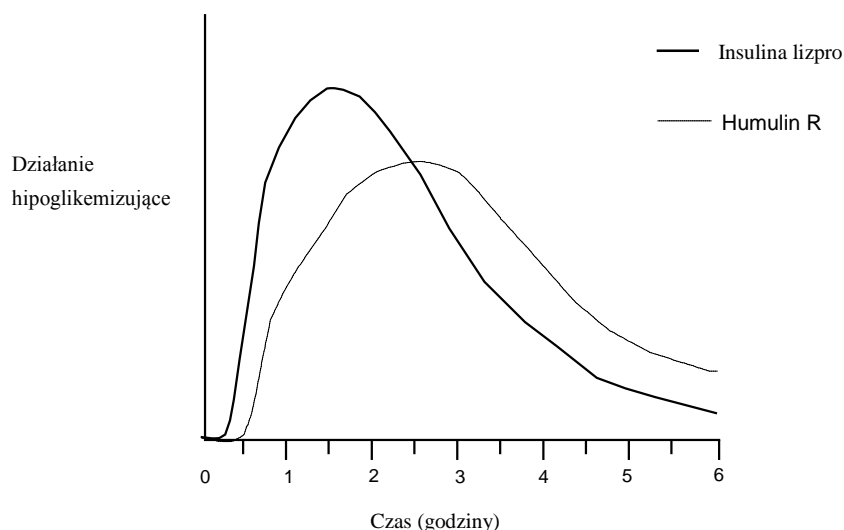
Zasadniczym działaniem insuliny lizpro jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Insulina lizpro szybko zaczyna działać, a czas jej działania jest krótszy (2 do 5 godzin) w porównaniu z krótkodziałającą insuliną.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano zmniejszoną hiperglikemię poposiłkową po insulinie lizpro w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, przebieg działania insuliny lizpro może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Zależy on od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej. Poniżej przedstawiono typowy profil aktywności po wstrzyknięciu podskórnym.



Powyższy wykres przedstawia względne ilości glukozy potrzebne w różnych punktach czasowych do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci (61 pacjentów w wieku od 2 do 11 lat) oraz dzieci i młodzieży (481 pacjentów w wieku od 9 do 19 lat) porównywano insulinę lizpro z rozpuszczalną insuliną ludzką. Profil farmakodynamiczny insuliny lizpro u dzieci jest podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Wykazano, że w przypadku podawania insuliny lizpro przez pompy infuzyjne do wlewów podskórnych, poziom hemoglobiny glikowanej jest niższy niż podczas leczenia insuliną rozpuszczalną. W skrzyżowanym badaniu (crossover) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby spadek poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 tygodniach leczenia wynosił 0,37 punktu procentowego dla insuliny lizpro, zaś 0,03 punktu procentowego dla insuliny rozpuszczalnej ($p = 0,004$).

W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących maksymalne dawki preparatów sulfonilomocznika wykazano, że dodanie insuliny lizpro znamienne obniża poziom HbA_{1c} w porównaniu z samym sulfonilomocznikiem. Zmniejszenia poziomu HbA_{1c} należy oczekiwać również w przypadku stosowania innych preparatów insulinowych, np. insuliny rozpuszczalnej lub izofanowej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano, że częstość występowania nocnej hipoglikemii jest mniejsza w przypadku stosowania insuliny lizpro niż w przypadku stosowania rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. W niektórych badaniach zmniejszenie częstości nocnej hipoglikemii występowało ze zwiększeniem częstości hipoglikemii w ciągu dnia.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w punkcie 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna insulina ludzka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2, z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

m-krezol [3,15 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leku Liprolog nie należy mieszać z insulinami wytwarzanymi przez innych producentów oraz z insulinami pochodzenia zwierzęcego. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

Zamknięte fiołki

3 lata.

Po pierwszym użyciu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Zamknięte fiołki

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Po pierwszym użyciu

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C), lub poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Roztwór znajduje się w fiolkach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami z butylu lub halobutylu i zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Korki mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

- 1 fiołka 10 ml Liprolog.
- 2 fiołki 10 ml Liprolog.
- 5 fiołek x (1 x 10 ml Liprolog).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiołka jest przeznaczona do stosowania z odpowiednią strzykawką (oznaczoną 100 j.).

a) Przygotowanie dawki

Sprawdzić wygląd roztworu Liprolog. Powinien on być klarowny i bezbarwny. Nie stosować leku Liprolog, jeżeli jest mętny, lekko zabarwiony lub jeśli widoczne są w nim cząstki stałe.

i) Liprolog

1. Umyć ręce.
2. Jeśli używa się nowej fiołki, zdjąć plastikową osłonkę, lecz **nie** wyjmować korka.
3. Jeśli schemat leczenia wymaga jednoczesnego wstrzykiwania insuliny podstawowej i leku Liprolog, obie insuliny można mieszać w strzykawce. Jeśli miesza się insuliny, należy przeczytać instrukcje dotyczące mieszania w punkcie (ii) i 6.2.
4. Pobrać powietrze do strzykawki w objętości równej przepisanej dawce leku Liprolog. Przemycić górną część fiołki wacikiem nasączonym alkoholem. Przekłuć igłą gumowy korek zamykający fiołkę i wstrzyknąć powietrze do fiołki.
5. Odwrócić fiołkę i strzykawkę do góry dnem, trzymając je mocno jedną dłonią.
6. Po sprawdzeniu, że koniec igły znajduje się w roztworze Liprolog, pobrać odpowiednią dawkę do strzykawki.
7. Przed wyjęciem igły z fiołki sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza zmniejszających objętość znajdującego się w niej leku Liprolog. Jeśli w strzykawce są pęcherzyki powietrza, należy, trzymając strzykawkę pionowo igłą do góry opukać jej ścianki tak, aby pęcherzyki przemieściły się do jej górnej części. Następnie używając tłoka należy wypchnąć powietrze ze strzykawki i pobrać odpowiednią dawkę leku.

8. Wyjąć igłę z fiolki i położyć strzykawkę tak, by igła niczego nie dotykała.
- ii) Mieszanie leku Liprolog z dłużej działającymi ludzkimi insulinami (patrz punkt 6.2)
1. Lek Liprolog można mieszać z dłużej działającymi ludzkimi insulinami tylko jeżeli tak zaleci lekarz.
 2. Pobrać powietrze do strzykawki w objętości równej przyjmowanej dawce dłużej działającej insuliny. Włożyć igłę do fiolki z insuliną dłużej działającą i wstrzyknąć powietrze. Wyjąć igłę.
 3. Następnie wstrzyknąć powietrze do fiolki z lekiem Liprolog w ten sam sposób, **nie** wyjmując jednak igły.
 4. Odwrócić fiolkę i strzykawkę do góry dnem
 5. Po sprawdzeniu, że koniec igły znajduje się w roztworze Liprolog, pobrać odpowiednią dawkę leku Liprolog do strzykawki.
 6. Przed wyjęciem igły z fiolki sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza zmniejszających objętość znajdującego się w niej leku Liprolog. Jeśli w strzykawce są pęcherzyki powietrza, należy, trzymając strzykawkę pionowo igłą do góry opukać jej ścianki tak, aby pęcherzyki przemieściły się do jej górnej części. Następnie używając tłoka należy wypchnąć powietrze ze strzykawki i pobrać odpowiednią dawkę leku
 7. Wyjąć igłę z fiolki z lekiem Liprolog i wprowadzić do fiolki z dłużej działającą insuliną. Odwrócić strzykawkę i fiolkę dnem do góry. Trzymając strzykawkę i fiolkę mocno jedną dłonią należy delikatnie nimi wstrząsnąć. Po sprawdzeniu, że koniec igły jest zanurzony w insulinie, pobrać odpowiednią dawkę dłużej działającej insuliny.
 8. Wyjąć igłę i położyć strzykawkę tak, aby igła niczego nie dotykała.
- b) Wstrzykiwanie dawki
1. Wybrać miejsce iniekcji.
 2. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
 3. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując do góry jej duży fałd. Wbić igłę i wykonać iniekcję zgodnie z instrukcją.
 4. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.
 5. Odpowiednio zabezpieczoną strzykawkę i igłę wyrzucić.
 6. Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.
- c) Mieszanie insulin

Nie należy mieszać insuliny w fiolkach z insuliną we wkładach. Patrz punkt 6.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/001	1 fiołka 10 ml Liprolog
EU/1/01/195/008	2 fiołki 10 ml Liprolog
EU/1/01/195/009	5 x (1 fiołka 10 ml) Liprolog

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Liprolog jest jałowym, przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E. coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Liprolog jest również wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liprolog można podawać krótko przed posiłkami. W razie potrzeby Liprolog można podawać wkrótce po posiłku. Liprolog należy podawać w iniekcjach podskórnych lub za pomocą pompy infuzyjnej do ciągłych wlewów podskórnych (patrz punkt 4.2). Liprolog można również podawać w iniekcjach domięśniowych, jednak nie jest to zalecane. W razie potrzeby Liprolog można podawać dożylnie, na przykład w celu kontroli poziomu glukozy we krwi w kwasicy ketonowej, w przypadku chorób o ostrym przebiegu, lub podczas operacji i w okresie pooperacyjnym.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że Liprolog nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym Liprolog wykazuje szybki początek działania oraz krótszy czas działania (2 do 5 godzin) w porównaniu z insuliną krótkodziałającą. Ten szybki początek działania umożliwia podawanie preparatu Liprolog w iniekcji (lub w przypadku podawania w postaci ciągłego wlewu podskórnego - bolus) w bardzo niewielkim odstępie czasu od posiłku. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Niezależnie od miejsca iniekcji zachowany jest szybszy początek działania leku w porównaniu z

rozpuszczalną insuliną ludzką. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania preparatu Liprolog zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

Liprolog można stosować jednocześnie z długo działającą insuliną lub z doustnymi lekami pochodnymi sulfonilomocznika, jeśli jest to zgodne z zaleceniami lekarza.

Podawanie preparatu Liprolog przez insulinową pompę infuzyjną:

Do wlewów insuliny lizpro można stosować tylko niektóre insulinowe pompy infuzyjne oznaczone symbolem CE. Przed rozpoczęciem wlewu insuliny lizpro należy zapoznać się z instrukcją producenta, aby stwierdzić, czy jest to odpowiednia pompa. Przeczytać i wykonywać instrukcje dołączone do pompy infuzyjnej. Używać zbiornika i cewnika odpowiedniego dla danej pompy. Zestaw infuzyjny (cewnik i igłę) należy zmieniać zgodnie z instrukcją zawartą w informacji o produkcie dołączonej do zestawu infuzyjnego. W razie wystąpienia hipoglikemii, infuzję należy przerwać do czasu ustąpienia hipoglikemii. Jeśli hipoglikemia powtarza się lub jest ciężka, należy powiadomić lekarza prowadzącego i rozważyć ograniczenie lub przerwanie wlewów insuliny. Wadliwe działanie pompy lub zatkanie zestawu infuzyjnego może spowodować nagły wzrost poziomu glukozy. W przypadku podejrzenia, że wystąpiła przerwa w przepływie insuliny, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi urządzenia i jeżeli jest to stosowne, powiadomić lekarza prowadzącego. W przypadku, kiedy lek Liprolog podaje się przez insulinową pompę infuzyjną, nie należy mieszać go z żadną inną insuliną.

Dożylnie podawanie insuliny:

Dożylnie podawanie insuliny lizpro należy wykonywać zgodnie ze przyjętą praktyką kliniczną dotyczącą iniekcji dożylnych, na przykład bolus lub wlew dożylny. Konieczne jest częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Systemy infuzyjne w stężeniach od 0,1 j./ml do 1,0 j./ml insuliny lizpro w 0,9 % roztworze chlorku sodu lub 5 % roztworze glukozy są stabilne w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Zaleca się sprawdzenie pompy przed rozpoczęciem wlewu u pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku stosowania szybko działających insulin każdy pacjent przyjmujący również insulinę podstawową musi zoptymalizować dawkowanie obu insulin, aby uzyskać kontrolę poziomu glukozy przez całą dobę, zwłaszcza w nocy lub na czczo.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii. Następstwem farmakodynamiki szybko działających analogów insuliny jest to, że jeśli wystąpi hipoglikemia, może ona pojawić się w krótszym czasie po iniekcji niż w przypadku podania ludzkiej insuliny rozpuszczalnej.

Jeśli lekarz zalecił lek w fiolce 40 j./ml, nie należy stosować insuliny z wkładu 100 j./ml używając strzykawki 40 j./ml.

Liprolog można stosować u dzieci zamiast insuliny rozpuszczanej tylko wtedy, gdy szybkie działanie insuliny może być dla nich korzystne, na przykład pod względem czasu iniekcji w stosunku do pory posiłku.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (np. ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoaminoooksydazy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog. (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ścisłe monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkazania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i wydatkowanej energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanej nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniem węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szybkodziałający analog insuliny ludzkiej. Kod ATC: A10A B04

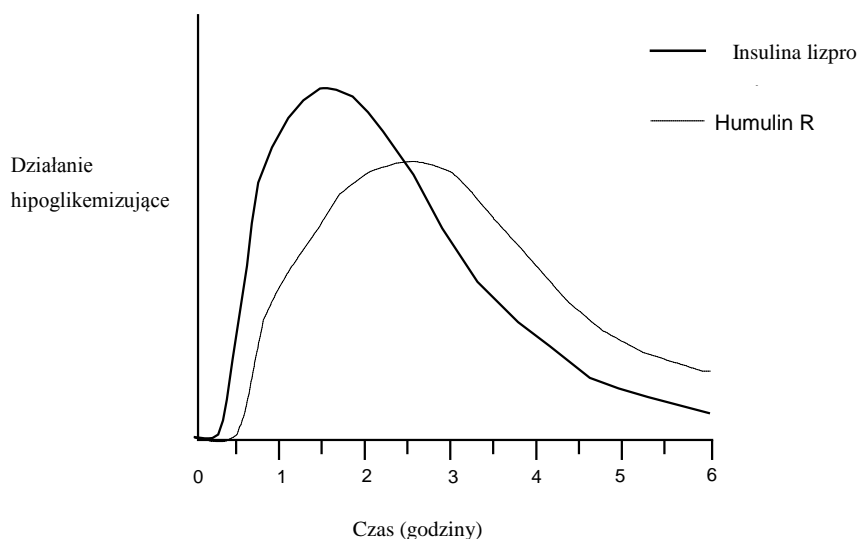
Zasadniczym działaniem insuliny lizpro jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Insulina lizpro szybko zaczyna działać, a czas jej działania jest krótszy (2 do 5 godzin) w porównaniu z krótkodziałającą insuliną.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano zmniejszoną hiperglikemię poposiłkową po insulinie lizpro w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, przebieg działania insuliny lizpro może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Zależy on od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej. Poniżej przedstawiono typowy profil aktywności po wstrzyknięciu podskórnym.



Powyższy wykres przedstawia względne ilości glukozy potrzebne w różnych punktach czasowych do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci (61 pacjentów w wieku od 2 do 11 lat) oraz dzieci i młodzieży (481 pacjentów w wieku od 9 do 19 lat) porównywano insulinę lizpro z rozpuszczalną insuliną ludzką. Profil farmakodynamiczny insuliny lizpro u dzieci jest podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Wykazano, że w przypadku podawania insuliny lizpro przez pompy infuzyjne do wlewów podskórnych, poziom hemoglobiny glikowanej jest niższy niż podczas leczenia insuliną rozpuszczalną. W skrzyżowanym badaniu (crossover) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby spadek poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 tygodniach leczenia wynosił 0,37 punktu procentowego dla insuliny lizpro, zaś 0,03 punktu procentowego dla insuliny rozpuszczalnej ($p = 0,004$).

W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących maksymalne dawki preparatów sulfonilomocznika wykazano, że dodanie insuliny lizpro znamienne obniża poziom HbA_{1c} w porównaniu z samym sulfonilomocznikiem. Zmniejszenia poziomu HbA_{1c} należy oczekiwać również w przypadku stosowania innych preparatów insulinowych, np. insuliny rozpuszczalnej lub izofanowej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano, że częstość występowania nocnej hipoglikemii jest mniejsza w przypadku stosowania insuliny lizpro niż w przypadku stosowania rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. W niektórych badaniach zmniejszenie częstości nocnej hipoglikemii występowało ze zwiększeniem częstości hipoglikemii w ciągu dnia.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w punkcie 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna insulina ludzka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2, z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

m-krezol [3,15 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leku Liprolog nie należy mieszać z insulinami wytwarzanymi przez innych producentów oraz z insulinami pochodzenia zwierzęcego.

6.3 Okres trwałości

Nieużywany wkład

3 lata

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieużywany wkład

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza z umieszczonym wewnątrz wkładem nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Roztwór znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłoki wkładów i (lub) szklane wkłady mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wkładów Liprolog 3 ml do wstrzykiwaczy 3 ml

2 x (5 wkładów Liprolog 3 ml) do wstrzykiwaczy 3 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

Wkłady Liprolog należy stosować ze wstrzykiwaczem oznaczonym symbolem CE, zgodnie z zaleceniami jego producenta.

a) Przygotowanie dawki

Sprawdzić wygląd roztworu Liprolog. Powinien on być klarowny i bezbarwny. Nie stosować leku Liprolog, jeżeli jest mętny, lekko zabarwiony lub jeśli widoczne są w nim cząstki stałe.

Niżej przedstawiono ogólny opis. Należy przestrzegać instrukcji producenta każdego wstrzykiwacza dotyczących umieszczania wkładu we wstrzykiwaczu, zakładania igły i wykonywania iniekcji insuliny.

b) Wstrzykiwanie dawki

1. Umyć ręce.
2. Wybrać miejsce iniekcji.
3. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
4. Zdjąć zewnętrzną nasadkę igły.
5. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując między palcami jej duży fałd. Wbić igłę zgodnie z instrukcją.
6. Nacisnąć gałkę.
7. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.

8. Stosując zewnętrzną osłonę odkręcić igłę i odpowiednio zabezpieczoną wyrzucić.
9. Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać, tak by to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż w około raz w miesiącu.

c) Mieszanie insuliny

Nie należy mieszać insuliny w fiolkach z insuliną we wkładach. Patrz punkt 6.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/002	5 wkładów 3 ml Liprolog do wstrzykiwacza 3 ml
EU/1/01/195/010	2 x (5 wkładów 3 ml Liprolog) do wstrzykiwacza 3 ml

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Liprolog Mix25 jest białą, jałową zawiesiną.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Liprolog Mix25 składa się w 25 % z roztworu insuliny lizpro i w 75 % z zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Liprolog Mix25 jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lek Liprolog Mix25 można podawać na krótko przed posiłkami. W razie potrzeby lek Liprolog Mix25 można podawać wkrótce po posiłku. Lek Liprolog Mix25 należy podawać wyłącznie w iniekcjach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix25 dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Liprolog Mix25 nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym lek Liprolog Mix25 wykazuje szybki początek i wczesny szczyt działania. Dzięki temu lek Liprolog Mix25 można podawać w bardzo krótkim odstępie czasu od posiłku. Czas działania zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (Basal), jednego ze składników leku Liprolog Mix25, jest zbliżony do czasu działania insuliny podstawowej (NPH). Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Liprolog Mix25 zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix25 dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

Podanie insuliny lizpro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog Mix25 z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog Mix25 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mieszania leku Liprolog Mix25 z innymi insulinami.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog Mix25 (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanie nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: A10A D04

Liprolog Mix25 to gotowa mieszanina, zawiesina, składająca się z insuliny lizpro (szybko działający analog insuliny ludzkiej) oraz zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania).

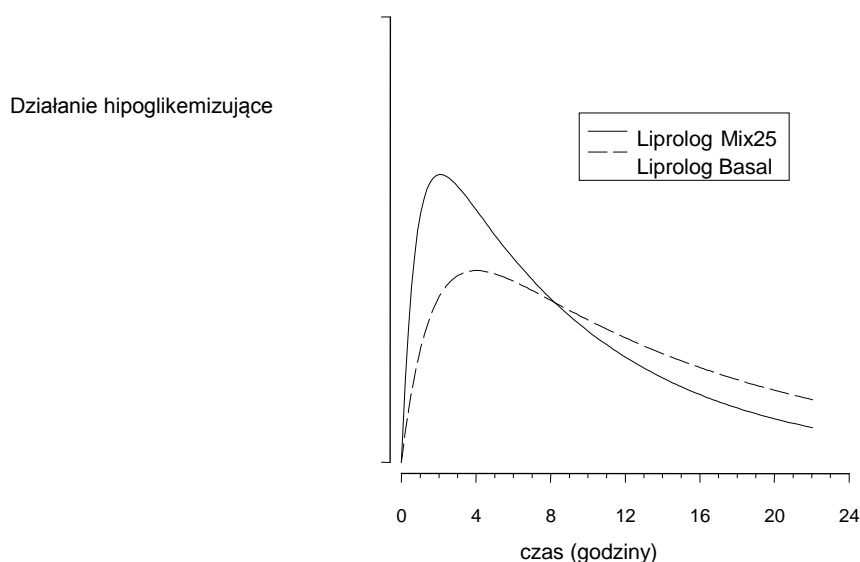
Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Szybki początek i wczesny szczyt działania insuliny lizpro obserwuje się po podaniu podskórnym leku Liprolog Mix25. Profil aktywności insuliny Basal jest bardzo podobny do profilu aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin.

Podczas badań klinicznych stwierdzono mniejszą hiperglikemię poposiłkową u pacjentów z cukrzycą typu 1. i 2. stosujących Liprolog Mix25 niż u pacjentów stosujących mieszankę insuliny ludzkiej 30/70. W jednym badaniu klinicznym występowało małe (0,38 mmol/l) zwiększenie poziomu glukozy we krwi podczas nocy (o godzinie 3 rano).

Poniższa rycina przedstawia farmakodynamikę leku Liprolog Mix25 i Basal.



Powyższy wykres odzwierciedla względne ilości glukozy potrzebne w różnym czasie do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą kłamyry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

W dwóch otwartych skrzyżowanych badaniach klinicznych trwających 8 miesięcy, uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali wcześniej insuliny oraz pacjenci, którzy przyjmowali insulinę w jednym lub dwóch wstrzyknięciach na dobę. W poszczególnych etapach badania pacjenci stosowali przez 4 miesiące insulinę Liprolog Mix25 (dwa razy na dobę z metforminą) oraz insulinę glargine (raz na dobę z metforminą), przy czym kolejność stosowania leków była losowa. Poniższa tabela zawiera szczegółową informację dotyczącą przeprowadzonych badań.

	Pacjeni, którzy nie stosowali insuliny przed badaniem n = 78	Pacjenci, którzy stosowali insulinę przed badaniem n = 97
Średnia całkowitej dawki insuliny w punkcie końcowym	0,63 j.m./kg mc.	0,42 j.m./kg mc.
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny A1c ¹	1,30% (średnia przed rozpoczęciem badania = 8,7%)	1,00 % (średnia przed rozpoczęciem badania = 8,5%)
Zmniejszenie średniego stężenia glukozy mierzonego w 2 godziny po spożyciu posiłku, rano i wieczorem ¹	3,46 mM	2,48 mM
Zmniejszenie średniego stężenia glukozy na czczo ¹	0,55 mM	0,65 mM
Częstość występowania hipoglikemii w punkcie końcowym	25%	25%
Zwiększenie masy ciała ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ od rozpoczęcia badania do zakończenia leczenia preparatem Liprolog Mix25

² u pacjentów przyjmujących Liprolog Mix25 w pierwszej fazie badania skrzyżowanego

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Farmakokinetyka zawiesiny protaminowej insuliny lizpro odpowiada farmakokinetyce insuliny o pośrednim czasie działania, np. NPH. Farmakokinetyka leku Liprolog Mix25 jest wypadkową właściwości farmakokinetycznych obu składników. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy

m-krezol [1,76 mg/ml]

fenol [0,80 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wykonywano badań dotyczących mieszania Liprolog Mix25 z innymi insulinami. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

Nieużywany wkład

3 lata

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieużywany wkład

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza z umieszczonym wewnątrz wkładem nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Zawieszina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetykonu lub emulsji silikonowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wkładów 3 ml Liprolog Mix25 do wstrzykiwacza 3 ml

2 x 5 wkładów 3 ml Liprolog Mix25 do wstrzykiwacza 3 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

Wkłady Liprolog Mix25 należy stosować ze wstrzykiwaczami posiadającymi znak CE, oraz zgodnie z zaleceniami zawartymi w instrukcji ich producenta.

a) Przygotowanie dawki

Bezpośrednio przed użyciem wkłady zawierające Liprolog Mix25 należy obracać w dłoniach 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesiny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

Należy często kontrolować wygląd zawiesiny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.

Konstrukcja wkładów Liprolog Mix25 uniemożliwia dodanie do zawartości wkładu innej insuliny. Wkładów nie można powtórnie napełniać.

Poniższy opis ma charakter ogólny. Należy stosować się do zaleceń producenta konkretnego wstrzykiwacza dotyczących umieszczania wkładu, zakładania igły i wykonywania iniekcji.

b) Wstrzykiwanie dawki leku

1. Umyć ręce.
2. Wybrać miejsce iniekcji.
3. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
4. Zdjąć zewnętrzną nasadkę igły.
5. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując między palcami jej duży fałd. Wbić igłę zgodnie z instrukcją.
6. Nacisnąć tłok.
7. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.
8. Stosując zewnętrzną nasadkę odkręcić igłę i usunąć ją w bezpieczny sposób.
9. Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać, tak by to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż w około raz w miesiącu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/003 5 wkładów 3 ml Liprolog Mix25 do wstrzykiwacza 3 ml
EU/1/01/195/011 2 x 5 wkładów 3 ml Liprolog Mix25 do wstrzykiwacza 3 ml

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Liprolog Mix50 jest białą, jałową zawiesiną.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Liprolog Mix 50 składa się w 50 % z roztworu insuliny lizpro i w 50 % z zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Liprolog Mix50 jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lek Liprolog Mix50 można podawać na krótko przed posiłkami. W razie potrzeby lek Liprolog Mix50 można podawać wkrótce po posiłku. Lek Liprolog Mix50 należy podawać wyłącznie w iniekcjach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix50 dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Liprolog Mix50 nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym lek Liprolog Mix50 wykazuje szybki początek i wczesny szczyt działania. Dzięki temu lek Liprolog Mix50 można podawać w bardzo krótkim odstępie czasu od posiłku. Czas działania zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (Basal), jednego ze składników leku Liprolog Mix50, jest zbliżony do czasu działania insuliny podstawowej (NPH). Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Liprolog Mix50 zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix50 dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulino-terapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

Podanie insuliny lizpro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog Mix50 z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog Mix50 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mieszania leku Liprolog Mix50 z innymi insulinami.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog Mix50 (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanie nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

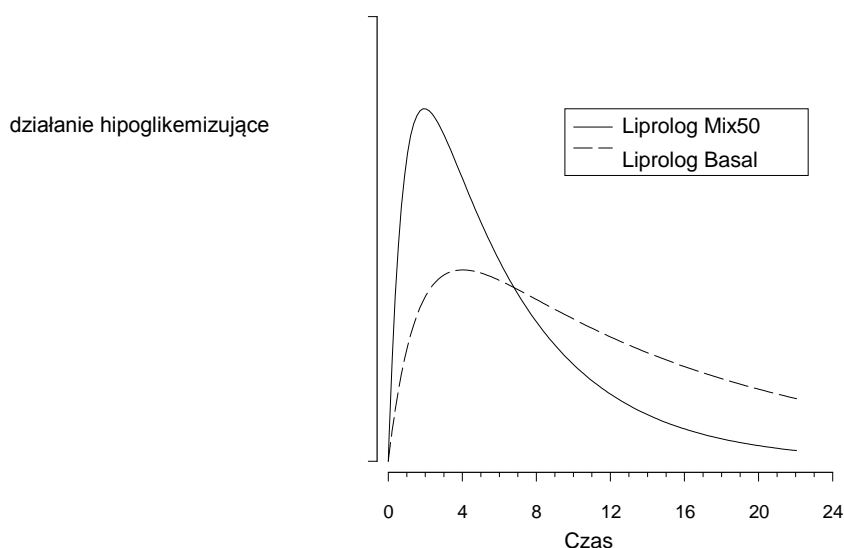
Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: A10A D04

Liprolog Mix50 to gotowa mieszanka, zawiesina, składająca się z insuliny lizpro (szybko działający analog insuliny ludzkiej) oraz zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania).

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Szybki początek i wczesny szczyt działania insuliny lizpro obserwuje się po podaniu podskórnym leku Liprolog Mix50. Profil aktywności insuliny Basal jest bardzo podobny do profilu aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin. Poniższa rycina przedstawia farmakodynamikę leku Liprolog Mix50 i Basal.



Powyższy wykres odzwierciedla względne ilości glukozy potrzebne w różnym czasie do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą kłamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Farmakokinetyka zawiesiny protaminowej insuliny lizpro odpowiada farmakokinetyce insuliny o pośrednim czasie działania, np. NPH. Farmakokinetyka leku Liprolog Mix50 jest wypadkową właściwości farmakokinetycznych obu składników. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu

czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy

m-krezol [2,20 mg/ml]

fenol [1,00 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wykonywano badań dotyczących mieszania Liprolog Mix50 z innymi insulinami. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

Nie używany wkład

3 lata

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie używany wkład

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza z umieszczonym wewnątrz wkładem nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Zawieszina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetykonu lub emulsji silikonowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wkładów 3 ml Liprolog Mix50 do wstrzykiwacza 3 ml
2 x 5 wkładów 3 ml Liprolog Mix50 do wstrzykiwacza 3 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

Wkłady Liprolog Mix50 należy stosować ze wstrzykiwaczami posiadającymi znak CE, oraz zgodnie z zaleceniami zawartymi w instrukcji ich producenta.

a) Przygotowanie dawki

Bezpośrednio przed użyciem wkłady zawierające Liprolog Mix50 należy obracać w dłoniach 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesziny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

Należy często kontrolować wygląd zawiesziny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.

Konstrukcja wkładów Liprolog Mix50 uniemożliwia dodanie do zawartości wkładu innej insuliny. Wkładów nie można powtórnie napełniać.

Poniższy opis ma charakter ogólny. Należy stosować się do zaleceń producenta konkretnego wstrzykiwacza dotyczących umieszczania wkładu, zakładania igły i wykonywania iniekcji.

b) Wstrzykiwanie dawki leku

1. Umyć ręce.
2. Wybrać miejsce iniekcji.
3. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
4. Zdjąć zewnętrzną nasadkę igły.
5. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując między palcami jej duży fałd. Wbić igłę zgodnie z instrukcją.

6. Nacisnąć tłok.
7. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.
8. Stosując zewnętrzną nasadkę odkręcić igłę i usunąć ją w bezpieczny sposób.

Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać, tak by to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż w około raz w miesiącu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/004	5 wkładów 3 ml Liprolog Mix50 do wstrzykiwacza 3ml.
EU/1/01/195/012	2 x 5 wkładów 3 ml Liprolog Mix50 do wstrzykiwacza 3ml

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Basal 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Liprolog Basal jest białą, jałową zawiesiną.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Lek Liprolog Basal zawiera zawiesinę protaminową insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Liprolog Basal jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liprolog BASAL można mieszać lub podawać razem z lekiem Liprolog. Lek Liprolog Basal należy podawać jedynie we wstrzyknięciach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Basal dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Liprolog Basal nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Lek Liprolog Basal ma profil aktywności bardzo zbliżony do aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Liprolog Basal zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Basal dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywne wysiłki fizyczne lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

Podanie insuliny lizpro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog Basal z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog Basal z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mieszania leku Liprolog Basal z innymi insulinami z wyjątkiem insuliny Liprolog.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania leku Liprolog Basal (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ścisłe monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane

innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanej nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniem węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania.
Kod ATC: A10A C04.

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu

i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Lek Liprolog Basal ma bardzo zbliżony profil aktywności do insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lek Liprolog Basal ma wydłużony okres wchłaniania. Maksymalne stężenie insuliny osiągnęte jest około 6 godzin po podaniu leku. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy.

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy

m-krezol [1,76 mg/ml]

fenol [0,80 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie przeprowadzano badań dotyczących mieszania leku Liprolog Basal z innymi insulinami z wyjątkiem insuliny Liprolog. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz insuliny Liprolog.

6.3 Okres trwałości

Nieużywany wkład

2 lata

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

21 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieużywany wkład

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza z umieszczonym wewnątrz wkładem nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Zawiesina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wkładów 3 ml Liprolog Basal do wstrzykiwacza 3 ml.

2 x 5 wkładów 3 ml Liprolog Basal do wstrzykiwacza 3 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

Wkłady Liprolog Basal są przeznaczone do użycia wyłącznie ze wstrzykiwaczem oznaczonym symbolem CE, tak, jak zaleca to informacja dostarczona przez producenta urzędu.

a) Przygotowanie dawki

Bezpośrednio przed użyciem wkłady zawierające lek Liprolog Basal należy obracać w dłoniach 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesiny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga

wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

Należy często kontrolować wygląd zawiesiny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.

Konstrukcja wkładów Liprolog Basal uniemożliwia dodanie do zawartości wkładu innej insuliny. Wkładów nie można powtórnie napełniać.

Poniższy opis ma charakter ogólny. Należy stosować się do zaleceń producenta konkretnego wstrzykiwacza dotyczących umieszczania wkładu, zakładania igły i wykonywania iniekcji.

b) Wstrzykiwanie dawki

1. Umyć ręce.
2. Wybrać miejsce iniekcji.
3. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
4. Zdjąć zewnętrzną nasadkę igły.
5. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując między palcami jej duży fałd. Wbić igłę zgodnie z instrukcją.
6. Nacisnąć tłok.
7. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.
8. Stosując zewnętrzną nasadkę odkręcić igłę i usunąć ją w bezpieczny sposób.
9. Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać, tak by to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż w około raz w miesiącu.

c) Mieszanie insulin

Nie należy mieszać insulin w fiolkach z insulinami we wkładach. Patrz punkt 6.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/022
EU/1/01/195/023

5 wkładów 3 ml Liprolog Basal do wstrzykiwacza 3 ml
2 x 5 wkładów 3 ml Liprolog Basal do wstrzykiwacza 3 ml

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpnia 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpnia 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog KwikPen 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Liprolog KwikPen jest jałowym, przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E. coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Liprolog KwikPen jest również wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liprolog można podawać krótko przed posiłkami. W razie potrzeby Liprolog można podawać wkrótce po posiłku. Liprolog należy podawać w iniekcjach podskórnych lub za pomocą pompy infuzyjnej do ciągłych wlewów podskórnych (patrz punkt 4.2). Liprolog można również podawać w iniekcjach domięśniowych, jednak nie jest to zalecane. W razie potrzeby Liprolog można podawać dożylnie, na przykład w celu kontroli poziomu glukozy we krwi w kwasicy ketonowej, w przypadku chorób o ostrym przebiegu, lub podczas operacji i w okresie pooperacyjnym.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że Liprolog KwikPen nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym Liprolog KwikPen wykazuje szybki początek działania oraz krótszy czas działania (2 do 5 godzin) w porównaniu z insuliną krótkodziałającą. Ten szybki początek działania umożliwia podawanie preparatu Liprolog w iniekcji (lub w przypadku podawania w postaci ciągłego wlewu podskórnego - bolus) w bardzo niewielkim odstępnie czasu od posiłku. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych

sytuacjach. Niezależnie od miejsca iniekcji zachowany jest szybszy początek działania leku w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania preparatu Liprolog KwikPen zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

Liprolog można stosować jednocześnie z długo działającą insuliną lub z doustnymi lekami pochodnymi sulfonilomocznika, jeśli jest to zgodne z zaleceniami lekarza.

Podawanie preparatu Liprolog przez insulinową pompę infuzyjną:

Do wlewów insuliny lizpro można stosować tylko niektóre insulinowe pompy infuzyjne oznaczone symbolem CE. Przed rozpoczęciem wlewu insuliny lizpro należy zapoznać się z instrukcją producenta, aby stwierdzić, czy jest to odpowiednia pompa. Przeczytać i wykonywać instrukcje dołączone do pompy infuzyjnej. Używać zbiornika i cewnika odpowiedniego dla danej pompy. Zestaw infuzyjny (cewnik i igłę) należy zmieniać zgodnie z instrukcją zawartą w informacji o produkcie dołączonej do zestawu infuzyjnego. W razie wystąpienia hipoglikemii, infuzję należy przerwać do czasu ustąpienia hipoglikemii. Jeśli hipoglikemia powtarza się lub jest ciężka, należy powiadomić lekarza prowadzącego i rozważyć ograniczenie lub przerwanie wlewów insuliny. Wadliwe działanie pompy lub zatkanie zestawu infuzyjnego może spowodować nagły wzrost poziomu glukozy. W przypadku podejrzenia, że wystąpiła przerwa w przepływie insuliny, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi urządzenia i jeżeli jest to stosowne, powiadomić lekarza prowadzącego. W przypadku, kiedy lek Liprolog podaje się przez insulinową pompę infuzyjną, nie należy mieszać go z żadną inną insuliną.

Dożylny podawanie insuliny:

Dożylny podawanie insuliny lizpro należy wykonywać zgodnie ze przyjętą praktyką kliniczną dotyczącą iniekcji dożylnych, na przykład bolus lub wlew dożylny. Konieczne jest częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Systemy infuzyjne w stężeniach od 0,1 j./ml do 1,0 j./ml insuliny lizpro w 0,9 % roztworze chlorku sodu lub 5 % roztworze glukozy są stabilne w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Zaleca się sprawdzenie pompy przed rozpoczęciem wlewu u pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku stosowania szybko działających insulin każdy pacjent przyjmujący również insulinę podstawową musi zoptymalizować dawkowanie obu insulin, aby uzyskać kontrolę poziomu glukozy przez całą dobę, zwłaszcza w nocy lub na czczo.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii. Następstwem farmakodynamiki szybko działających analogów insuliny jest to, że jeśli wystąpi hipoglikemia, może ona pojawić się w krótszym czasie po iniekcji niż w przypadku podania ludzkiej insuliny rozpuszczalnej.

Liprolog można stosować u dzieci zamiast insuliny rozpuszczanej tylko wtedy, gdy szybkie działanie insuliny może być dla nich korzystne, na przykład pod względem czasu iniekcji w stosunku do pory posiłku.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (np. ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoaminooksydazy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreotyd lub alkohol.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog KwikPen (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkazania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i

innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i wydatkowanej energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanie nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

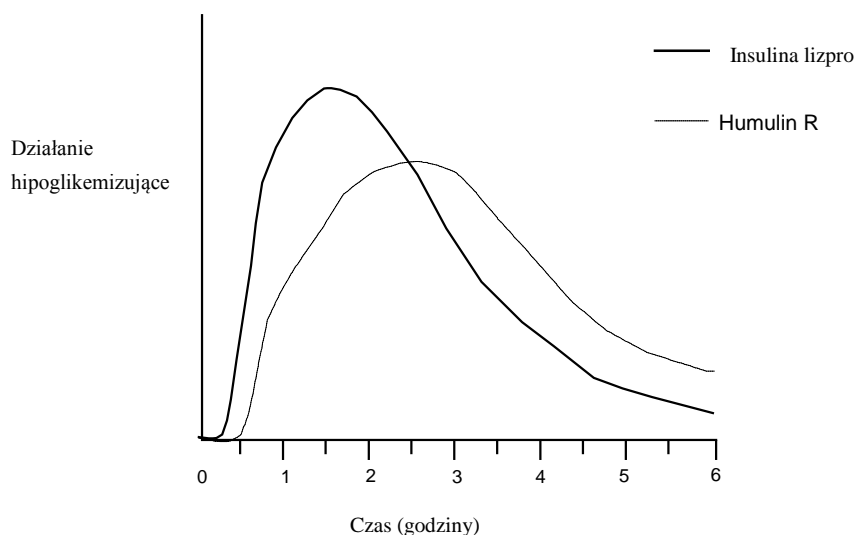
Grupa farmakoterapeutyczna: Szybkodziałający analog insuliny ludzkiej. Kod ATC: A10A B04

Zasadniczym działaniem insuliny lizpro jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Insulina lizpro szybko zaczyna działać, a czas jej działania jest krótszy (2 do 5 godzin) w porównaniu z krótkodziałającą insuliną.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano zmniejszoną hiperglikemię poposiłkową po insulinie lizpro w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, przebieg działania insuliny lizpro może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Zależy on od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej. Poniżej przedstawiono typowy profil aktywności po wstrzyknięciu podskórnym.



Powyższy wykres przedstawia względne ilości glukozy potrzebne w różnych punktach czasowych do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci (61 pacjentów w wieku od 2 do 11 lat) oraz dzieci i młodzieży (481 pacjentów w wieku od 9 do 19 lat) porównywano insulinę lizpro z rozpuszczalną insuliną ludzką. Profil farmakodynamiczny insuliny lizpro u dzieci jest podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Wykazano, że w przypadku podawania insuliny lizpro przez pompy infuzyjne do wlewów podskórnych, poziom hemoglobiny glikowanej jest niższy niż podczas leczenia insuliną rozpuszczalną. W skrzyżowanym badaniu (crossover) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby spadek poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 tygodniach leczenia wynosił 0,37 punktu procentowego dla insuliny lizpro, zaś 0,03 punktu procentowego dla insuliny rozpuszczalnej ($p = 0,004$).

W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących maksymalne dawki preparatów sulfonilomocznika wykazano, że dodanie insuliny lizpro znamienne obniża poziom HbA_{1c} w porównaniu z samym sulfonilomocznikiem. Zmniejszenia poziomu HbA_{1c} należy oczekiwać również w przypadku stosowania innych preparatów insulinowych, np. insuliny rozpuszczalnej lub izofanowej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano, że częstość występowania nocnej hipoglikemii jest mniejsza w przypadku stosowania insuliny lizpro niż w przypadku stosowania rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. W niektórych badaniach zmniejszenie częstości nocnej hipoglikemii występowało ze zwiększeniem częstości hipoglikemii w ciągu dnia.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w punkcie 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna insulina ludzka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2, z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

m-krezol [3,15 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leku Liprolog nie należy mieszać z insulinami wytwarzanymi przez innych producentów oraz z insulinami pochodzenia zwierzęcego.

6.3 Okres trwałości

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

3 lata.

Po pierwszym użyciu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Roztwór znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłoki wkładów i (lub) szklane wkłady mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej. Wkłady 3 ml są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz, Pen. Opakowanie nie zawiera igieł.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog 100 j./ml KwikPen

2 x (5 wstrzykiwaczy 3 ml) Liprolog 100 j./ml KwikPen

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

Sprawdzić wygląd roztworu Liprolog KwikPen we wstrzykiwaczu. Powinien on być klarowny i bezbarwny. Nie stosować wstrzykiwacza Liprolog KwikPen, jeśli roztwór jest mętny, zagęszczony, lekko zabarwiony, lub jeśli widoczne są w nim cząstki stałe.

a) Stosowanie wstrzykiwacza jednorazowego użytku

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza KwikPen należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkowania dołączoną do ulotki dla pacjenta. Wstrzykiwacz KwikPen należy stosować zgodnie z instrukcją użytkowania.

b) Mieszanie insuliny

Nie mieszać insuliny w fiolce z insuliną we wkładzie. Patrz punkt 6.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/016 5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog 100 j./ml KwikPen

EU/1/01/195/017 2 x (5 wstrzykiwaczy 3 ml) Liprolog 100 j./ml KwikPen

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Liprolog Mix25 jest białą, jałową zawiesiną.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Liprolog Mix25 składa się w 25 % z roztworu insuliny lizpro i w 75 % z zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Liprolog Mix25 jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lek Liprolog Mix25 można podawać na krótko przed posiłkami. W razie potrzeby lek Liprolog Mix25 można podawać wkrótce po posiłku. Lek Liprolog Mix25 należy podawać wyłącznie w iniekcjach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix25 dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Liprolog Mix25 nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym lek Liprolog Mix25 wykazuje szybki początek i wczesny szczyt działania. Dzięki temu lek Liprolog Mix25 można podawać w bardzo krótkim odstępie czasu od posiłku. Czas działania zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (Basal), jednego ze składników leku Liprolog Mix25, jest zbliżony do czasu działania insuliny podstawowej (NPH). Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Liprolog Mix25 zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix25 dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

Podanie insuliny lizpro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog Mix25 z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog Mix25 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mieszania leku Liprolog Mix25 z innymi insulinami.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog Mix25 (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanej nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnym glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: A10A D04

Liprolog Mix25 to gotowa mieszanka, zawiesina, składająca się z insuliny lizpro (szybko działający analog insuliny ludzkiej) oraz zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania).

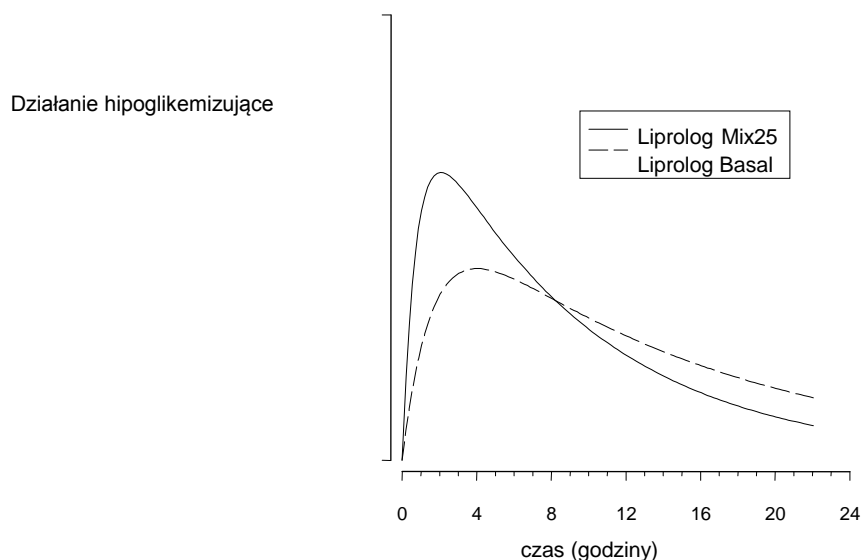
Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Szybki początek i wczesny szczyt działania insuliny lizpro obserwuje się po podaniu podskórnym leku Liprolog Mix25. Profil aktywności insuliny Basal jest bardzo podobny do profilu aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin.

Podczas badań klinicznych stwierdzono mniejszą hiperglikemię poposiłkową u pacjentów z cukrzycą typu 1. i 2. stosujących Liprolog Mix25 niż u pacjentów stosujących mieszankę insuliny ludzkiej 30/70. W jednym badaniu klinicznym występowało małe (0,38 mmol/l) zwiększenie poziomu glukozy we krwi podczas nocy (o godzinie 3 rano).

Poniższa rycina przedstawia farmakodynamikę leku Liprolog Mix25 i Basal.



Powyższy wykres odzwierciedla względne ilości glukozy potrzebne w różnym czasie do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą kłamy glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

W dwóch otwartych skrzyżowanych badaniach klinicznych trwających 8 miesięcy, uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali wcześniej insuliny oraz pacjenci, którzy przyjmowali insulinę w jednym lub dwóch wstrzyknięciach na dobę. W poszczególnych etapach badania pacjenci stosowali przez 4 miesiące insulinę Liprolog Mix25 (dwa razy na dobę z metforminą) oraz insulinę

glargine (raz na dobę z metforminą), przy czym kolejność stosowania leków była losowa. Poniższa tabela zawiera szczegółową informację dotyczącą przeprowadzonych badań.

	Pacjenci, którzy nie stosowali insuliny przed badaniem n = 78	Pacjenci, którzy stosowali insulinę przed badaniem n = 97
Średnia całkowitej dawki insuliny w punkcie końcowym	0,63 j.m./kg mc.	0,42 j.m./kg mc.
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny A1c ¹	1,30% (średnia przed rozpoczęciem badania = 8,7%)	1,00 % (średnia przed rozpoczęciem badania = 8,5%)
Zmniejszenie średniego stężenia glukozy mierzonego w 2 godziny po spożyciu posiłku, rano i wieczorem ¹	3,46 mM	2,48 mM
Zmniejszenie średniego stężenia glukozy na czczo ¹	0,55 mM	0,65 mM
Częstość występowania hipoglikemii w punkcie końcowym	25%	25%
Zwiększenie masy ciała ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ od rozpoczęcia badania do zakończenia leczenia preparatem Liprolog Mix25

² u pacjentów przyjmujących Liprolog Mix25 w pierwszej fazie badania skrzyżowanego

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Farmakokinetyka zawiesiny protaminowej insuliny lizpro odpowiada farmakokinetyce insuliny o pośrednim czasie działania, np. NPH. Farmakokinetyka leku Liprolog Mix25 jest wypadkową właściwości farmakokinetycznych obu składników. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy
m-krezol [1,76 mg/ml]
fenol [0,80 mg/ml]
glicerol
disodu fosforan siedmiowodny
cynku tlenek
woda do wstrzykiwań
Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wykonywano badań dotyczących mieszania Liprolog Mix25 z innymi insulinami. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz
3 lata

Po pierwszym użyciu
28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz
Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po pierwszym użyciu
Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Zawiesina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej. Wkłady 3 ml są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz o nazwie, „KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen
2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

Bezpośrednio przed użyciem wstrzykiwacz KwikPen należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesiny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

Należy często kontrolować wygląd zawiesiny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.
Stosowanie wstrzykiwacza jednorazowego użytku

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza KwikPen należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkowania dołączoną do ulotki dla pacjenta. Wstrzykiwacz KwikPen należy stosować zgodnie z instrukcją użytkowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/018	5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen
EU/1/01/195/019	2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Liprolog Mix50 jest białą, jałową zawiesiną.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Liprolog Mix 50 składa się w 50 % z roztworu insuliny lizpro i w 50 % z zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Liprolog Mix50 jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lek Liprolog Mix50 można podawać na krótko przed posiłkami. W razie potrzeby lek Liprolog Mix50 można podawać wkrótce po posiłku. Lek Liprolog Mix50 należy podawać wyłącznie w iniekcjach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix50 dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Liprolog Mix50 nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym lek Liprolog Mix50 wykazuje szybki początek i wczesny szczyt działania. Dzięki temu lek Liprolog Mix50 można podawać w bardzo krótkim odstępie czasu od posiłku. Czas działania zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (Basal), jednego ze składników leku Liprolog Mix50, jest zbliżony do czasu działania insuliny podstawowej (NPH). Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Liprolog Mix50 zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Mix50 dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulino-terapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

Podanie insuliny lizpro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog Mix50 z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog Mix50 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mieszania leku Liprolog Mix50 z innymi insulinami.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Liprolog Mix50 (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanie nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: A10A D04

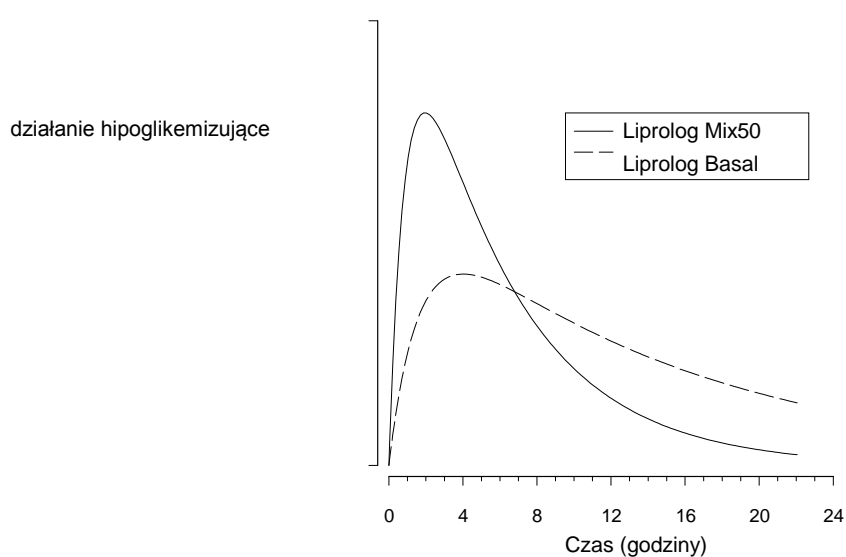
Liprolog Mix50 to gotowa mieszanka, zawiesina, składająca się z insuliny lizpro (szybko działający analog insuliny ludzkiej) oraz zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania).

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Szybki początek i wczesny szczyt działania insuliny lizpro obserwuje się po podaniu podskórnym leku Liprolog Mix50. Profil aktywności insuliny Basal jest bardzo podobny do profilu aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin.

Poniższa rycina przedstawia farmakodynamikę leku Liprolog Mix50 i Basal



Powyższy wykres odzwierciedla względne ilości glukozy potrzebne w różnym czasie do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą kłamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Farmakokinetyka zawiesiny protaminowej insuliny lizpro odpowiada farmakokinetyce insuliny o pośrednim czasie działania, np. NPH. Farmakokinetyka leku Liprolog Mix50 jest wypadkową właściwości farmakokinetycznych obu składników. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i

rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy

m-krezol [2,20 mg/ml]

fenol [1,00 mg/ml]

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wykonywano badań dotyczących mieszania Liprolog Mix50 z innymi insulinami. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres trwałości

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

3 lata

Po pierwszym użyciu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Zawiesina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej. Wkłady 3 ml są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz o nazwie, „KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

Nie wszystkie opakowania są w obrocie.

5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen
2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

Bezpośrednio przed użyciem wstrzykiwacz KwikPen należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesiny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

Należy często kontrolować wygląd zawiesiny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.

Stosowanie wstrzykiwacza jednorazowego użytku

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza KwikPen należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkowania dołączoną do ulotki dla pacjenta. Wstrzykiwacz KwikPen należy stosować zgodnie z instrukcją użytkowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/020 5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen
EU/1/01/195/021 2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

2.1 Opis ogólny

Liprolog Basal jest białą, jałową zawiesiną.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy.

Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lizpro.

Lek Liprolog Basal zawiera zawiesinę protaminową insuliny lizpro.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Liprolog Basal jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liprolog BASAL można mieszać lub podawać razem z lekiem Liprolog. Lek Liprolog Basal należy podawać jedynie we wstrzyknięciach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Basal dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Liprolog Basal nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Lek Liprolog Basal ma profil aktywności bardzo zbliżony do aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Liprolog Basal zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na insulinę lizpro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Liprolog Basal dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywne wysiłki fizyczne lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

Podanie insuliny lizpro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog Basal z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog Basal z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzono badań dotyczących mieszania leku Liprolog Basal z innymi insulinami z wyjątkiem insuliny Liprolog.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania leku Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ścisłe monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane

innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanej nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnym glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania.
Kod ATC: A10A C04.

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu

i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Lek Liprolog Basal ma bardzo zbliżony profil aktywności do insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lek Liprolog Basal ma wydłużony okres wchłaniania. Maksymalne stężenie insuliny osiągnięte jest około 6 godzin po podaniu leku. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy.

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy

m-krezol [1,76 mg/ml]

fenol ([0,80 mg/ml])

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu uzyskania pH 7,0-7,8.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie przeprowadzano badań dotyczących mieszania leku Liprolog Basal z innymi insulinami z wyjątkiem insuliny Liprolog. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz insuliny Liprolog.

6.3 Okres trwałości

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

2 lata

Po pierwszym użyciu

21 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Zawieszina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej. Wkłady 3 ml są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz o nazwie, „KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen

2 x (5 wstrzykiwaczy 3 ml) Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

Bezpośrednio przed użyciem wstrzykiwacz KwikPen należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesziny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

Należy często kontrolować wygląd zawiesziny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.

Stosowanie wstrzykiwacza jednorazowego użytku

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza KwikPen należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkowania dołączoną do ulotki dla pacjenta. Wstrzykiwacz KwikPen należy stosować zgodnie z instrukcją użytkowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/026	5 wstrzykiwaczy 3 ml Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen
EU/1/01/195/027	2 x (5 wstrzykiwaczy 3 ml) Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpnia 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpnia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 200 jednostek (co odpowiada 6,9 mg) insuliny lizpro*. Każdy wstrzykiwacz zawiera 600 jednostek insuliny lizpro w 3 ml roztworu.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *E. coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań, KwikPen.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u osób dorosłych, które wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen jest również wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Liprolog można podawać krótko przed posiłkami. W razie potrzeby Liprolog można podawać wkrótce po posiłku.

Po podaniu podskórnym Liprolog wykazuje szybki początek działania oraz krótszy czas działania (2 do 5 godzin) w porównaniu z insuliną krótkodziałającą. Ten szybki początek działania umożliwia podawanie produktu Liprolog w iniekcji w bardzo niewielkim odstępie od posiłku. Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Niezależnie od miejsca iniekcji zachowany jest szybszy początek działania leku w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką. Czas działania preparatu Liprolog zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

Liprolog można stosować jednocześnie z długo działającą insuliną lub z doustnymi lekami pochodnymi sulfonylomocznika, jeśli jest to zgodne z zaleceniami lekarza.

Liprolog 100 jednostek/ml KwikPen oraz Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen

Liprolog KwikPen jest dostępny w dwóch mocach. Dla obydwu mocy potrzebną dawkę wybiera się w jednostkach. Obydwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, Liprolog 100 jednostek/ml KwikPen oraz Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen umożliwiają podanie od 1 do 60 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki, w pojedynczym wstrzyknięciu. Liczba jednostek jest pokazana w okienku dawki wstrzykiwacza, bez względu na moc. **Nie** należy przeliczać dawki podczas zmiany mocy produktu stosowanego przez pacjenta.

Zastosowanie produktu Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen powinno być ograniczone do leczenia pacjentów z cukrzycą wymagających dawek dobowych szybko działającej insuliny większych niż 20 jednostek. Roztwór insuliny lizpro zawierający 200 j./ml nie powinien być usuwany ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego (KwikPen) ani mieszany z żadną inną insuliną (patrz punkt 4.4 oraz punkt 6.2).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Sposób podawania

Liprolog roztwór do wstrzykiwań należy podawać podskórnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że Liprolog nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Nie należy stosować produktu Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen roztwór do wstrzykiwań przez insulinową pompę infuzyjną.

Produktu Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen roztwór do wstrzykiwań nie należy podawać dożylnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiana typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótko działająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

W przypadku stosowania szybko działających insulin każdy pacjent przyjmujący również insulinę podstawową musi zoptymalizować dawkowanie obu insulin, aby uzyskać kontrolę poziomu glukozy przez całą dobę, zwłaszcza w nocy lub na czczo.

Hipoglikemia lub hiperglikemia

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapie, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych produktów leczniczych, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

Zapotrzebowanie na insulinę lub modyfikacja dawki

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii. Następstwem farmakodynamiki szybko działających analogów insuliny jest to, że jeśli wystąpi hipoglikemia, może ona pojawić się w krótszym czasie po iniekcji niż w przypadku podania ludzkiej insuliny rozpuszczalnej.

Jednoczesne stosowanie produktu Liprolog z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Liprolog z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła została zmieniona.

Unikanie błędów w leczeniu podczas stosowania insuliny lizpro (200 jednostek/ml) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym:

Nie wolno przenosić roztworu do wstrzykiwań insuliny lizpro zawierającej 200 jednostek/ml z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego (KwikPen) do strzykawki. Oznaczenia jednostek insuliny znajdujące się na strzykawce nie pozwalają na prawidłowe odmierzenie dawki. Przedawkowanie może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii. Nie wolno przenosić roztworu do wstrzykiwań insuliny lizpro zawierającej 200 jednostek/ml ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego (KwikPen) do innych systemów podających insulinę, w tym do insulinowej pompy infuzyjnej.

Pacjentów należy pouczyć, aby przed każdym wstrzyknięciem zawsze sprawdzali etykietę insuliny, w celu uniknięcia przypadkowego zmieszania dwóch różnych mocy produktu Liprolog, jak również innych produktów insuliny.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych (np. ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreotyd lub alkohol.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych produktów leczniczych podczas stosowania Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

Karmienie piersią

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

Płodność

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania insuliny lizpro u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego					
Miejscowa reakcja alergiczna		X			
Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe				X	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Lipodystrofia			X		

Opis wybranych działań niepożądanych

Miejscowa reakcja alergiczna

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji.

Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe

Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko, ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Lipodystrofia

Niezbyt często w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Obrzęk

Podczas leczenia insulinią zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i wydatkowanej energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanie nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórną glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty szybko działające. Kod ATC: A10A B04

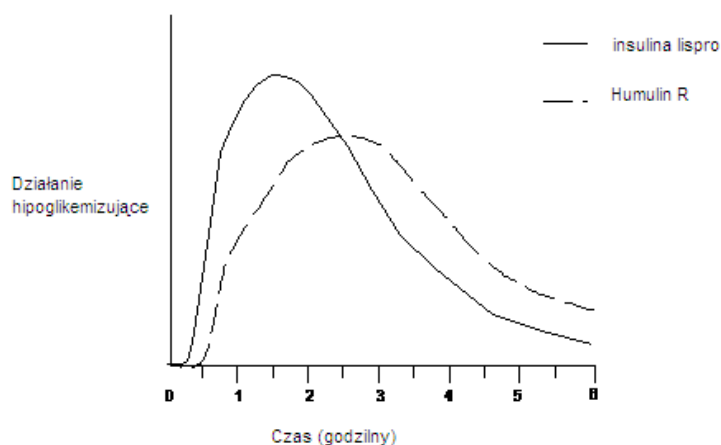
Zasadniczym działaniem insuliny lizpro jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótko działającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Insulina lizpro szybko zaczyna działać, a czas jej działania jest krótszy (2 do 5 godzin) w porównaniu z krótko działającą insuliną.

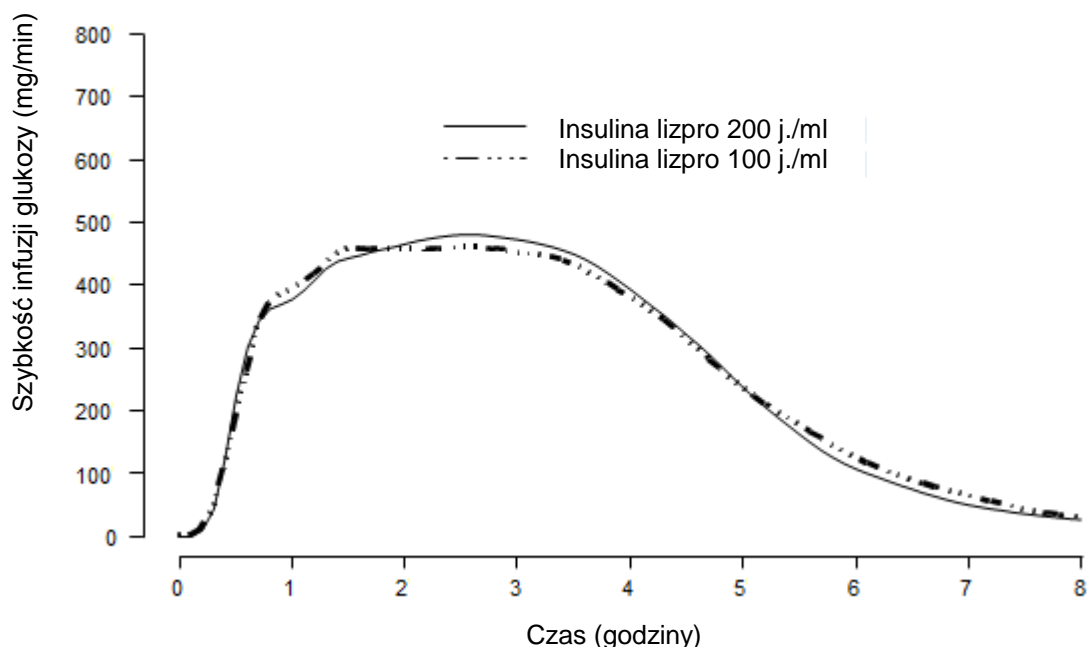
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano zmniejszoną hiperglikemię poposiłkową po insulinie lizpro w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką. Przebieg działania insuliny lizpro może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Zależy on od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej. Poniżej przedstawiono typowy profil aktywności po wstrzyknięciu podskórnym.

Rycina 1:



Powyższy wykres (rycina 1) przedstawia względne ilości glukozy potrzebne w różnych punktach czasowych do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insulin (100 jednostek/ml) na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

Odpowiedź farmakodynamiczna insuliny lispro 200 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań była podobna do odpowiedzi obserwowanej dla insuliny lispro 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym dawki 20 jednostek zdrowym ochotnikom, zgodnie z poniższą ryciną (rycina 2).



Rycina 2: Średnia arytmetyczna szybkości infuzji glukozy w czasie po podskórnym podaniu 20 jednostek insuliny lispro 200 jednostek/ml lub insuliny lispro 100 jednostek/ml.

W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących maksymalne dawki preparatów sulfonylomocznika wykazano, że dodanie insuliny lispro znamiennie obniża poziom HbA_{1c} w porównaniu z samym sulfonylomocznikiem. Zmniejszenia poziomu HbA_{1c} należy oczekiwać

również w przypadku stosowania innych preparatów insulinowych, np. insuliny rozpuszczalnej lub izofanowej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazano, że częstość występowania nocnej hipoglikemii jest mniejsza w przypadku stosowania insuliny lizpro niż w przypadku stosowania rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. W niektórych badaniach zmniejszenie częstości nocnej hipoglikemii występowało ze zwiększeniem częstości hipoglikemii w ciągu dnia.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w punkcie 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna insulina ludzka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2, z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Insulina lizpro 200 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań była biorównoważna wobec insuliny lizpro 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 20 jednostek zdrowym ochotnikom. Czas, po którym obserwowano maksymalne stężenie, był również podobny pomiędzy obydwoma formułacjami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metakrezol
glicerol
trometamol
cynku tlenek
woda do wstrzykiwań
kwas solny i wodorotlenek sodu (do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z żadnymi innymi insulinami oraz jakimikolwiek innymi produktami leczniczymi. Nie należy rozcieńczać roztworu do wstrzykiwań.

6.3 Okres trwałości

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

3 lata

Po pierwszym użyciu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie używany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po pierwszym użyciu

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkłady ze szkła typu I, zamknięte korkami oraz tłokami wykonanymi z chlorobutyłu, zabezpieczone aluminiowymi osłonkami. Tłoki wkładów i (lub) szklane wkłady mogą zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej.

Wkłady 3 ml, zawierające 600 jednostek insuliny lizpro (200 jednostek/ml) są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz o nazwie, „KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

5 wstrzykiwaczy 3 ml

Opakowania zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy 3 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy została zmieniona.

Roztwór Liprolog powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie należy stosować produktu Liprolog, jeśli roztwór jest mętny, zagęszczony, lekko zabarwiony, lub jeśli widoczne są w nim cząstki stałe.

Stosowanie wstrzykiwacza jednorazowego użytku

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza KwikPen należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkownika dołączoną do ulotki dla pacjenta. Wstrzykiwacz KwikPen należy stosować zgodnie z instrukcją użytkownika.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/028

EU/1/01/195/029

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpień 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 sierpień 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Proces fermentacji: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 333 and 324, Indianapolis, Indiana, USA

Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico 00985

Uzyskiwanie granulatu: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 130, Indianapolis, Indiana, USA

Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico 00985

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Fiolki

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania.

Wkłady

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francja.

Wkłady oprócz Liprolog Basal

Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florencja, Włochy.

Jednorazowe wstrzykiwacze o nazwie „KwikPen” (100 jednostek/ml)

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francja.

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Niemcy.

Jednorazowe wstrzykiwacze o nazwie „KwikPen” (100 jednostek/ml) oprócz Liprolog BASAL KwikPen

Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Florencja, Włochy.

Jednorazowe wstrzykiwacze o nazwie „KwikPen” (200 jednostek/ml).

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francja.

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.>

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka (Liprolog 200 units/ml)**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien, przed wprowadzeniem produktu do obrotu, dostarczyć komunikat adresowany do osób należących do fachowego personelu medycznego i komunikat adresowany do pacjentów, skierowany do wszystkich lekarzy i pielęgniarek, którzy będą brać udział w leczeniu i opiece nad pacjentami z cukrzycą oraz farmaceutów, którzy będą wydawać produkt Liprolog.

Sposób dystrybucji wszystkich tych materiałów należy uzgodnić na szczeblu państw członkowskich. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien, przed wprowadzeniem produktu do obrotu, uzgodnić ostateczną treść Komunikatu adresowanego do osób należących do fachowego personelu medycznego i Komunikatu adresowanego do pacjentów wraz z planem powiadomienia, z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim.

Komunikat adresowany do osób należących do fachowego personelu medycznego i Komunikat adresowany do pacjentów mają na celu podniesienie świadomości o tym, że produkt Liprolog obecnie dostępny jest w dwóch mocach oraz dostarczenie informacji o podstawowych różnicach w projektach opakowań oraz we wstrzykiwaczu. Ma to na celu minimalizację ryzyka wystąpienia błędu medycznego oraz pomieszania mocy produktu Liprolog.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zapewnić, aby fachowy personel medyczny poinformowano o tym, że wszystkich pacjentów, którym przepisano produkt Liprolog, należy przeszkolić z poprawnego stosowania wstrzykiwacza przed przepisaniem lub wydaniem produktu Liprolog.

Komunikat adresowany do osób należących do fachowego personelu medycznego powinien odnosić się do następujących kluczowych elementów:

- produkt Liprolog jest obecnie dostępny w 2 mocach;
- podstawowe cechy projektu opakowania oraz wstrzykiwacza;
- w przypadku przepisywania, zapewnienie zapisu poprawnej mocy na recepcie;
- produktu Liprolog nie należy stosować bez wstrzykiwacza;
- nie należy zmieniać dawkowania w przypadku przejścia z mocy 100 j. na 200 j.;
- należy zgłaszać błędy medyczne oraz jakiegokolwiek działania niepożądane.

Komunikat adresowany do pacjentów powinien odnosić się do następujących kluczowych elementów:

- produkt Liprolog jest obecnie dostępny w 2 mocach;
- podstawowe cechy projektu opakowania oraz wstrzykiwacza;
- produktu Liprolog nie należy stosować bez wstrzykiwacza;

- nie należy zmieniać dawki w przypadku przejścia z mocy 100 j. na 200 j.;
- przed wstrzyknięciem należy sprawdzić liczbę ustawionych jednostek;
- należy sprawdzić nazwę, rodzaj i moc otrzymanej insuliny;
- zgłaszanie błędów medycznych oraz jakichkolwiek działań niepożądanych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE) (1 FIOŁKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po otwarciu fiołki lek należy zużyć w ciągu 28 dni. Używane fiołki należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE) (2 FIOŁKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 2 fiolki 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po otwarciu fiołki lek należy zużyć w ciągu 28 dni. Używane fiołki należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 X 1 FIOŁKA)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fiołce
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań. Część opakowania zbiorczego zawierającego 5 x (1 fiołka 10 ml). Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Po otwarciu fiołki lek należy zużyć w ciągu 28 dni. Używane fiołki należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Insulina lizpro
Do podawania podskórnego i dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 wkładów 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 5 wkładów 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Wkłady stosować wyłącznie ze wstrzykiwaczem o pojemności 3 ml.
Jeśli lekarz przepisze lek w fiolce 40 j./ml, nie należy stosować insuliny z wkładu 100 j./ml używając strzykawki 40 j./ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wkładów 3 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego zawierającego 2 x (5 wkładów 3 ml). Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Wkłady stosować wyłącznie ze wstrzykiwaczem o pojemności 3 ml.
Jeśli lekarz przepisze lek w fiolce 40 j./ml, nie należy stosować insuliny z wkładu 100 j./ml używając strzykawki 40 j./ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/010

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Insulina lizpro
Do podawania podskórnego i dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 wkładów 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań 5 wkładów 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.
Wkłady przeznaczone są do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem 3 ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix25

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wkładów 3 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego 2 x 5 wkładów 3 ml. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.
Wkłady przeznaczone są do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem 3 ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/011

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix25

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA ETYKIECIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.
Do podania podskórnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 wkładów 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie 50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań 5 wkładów 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.
Wkłady przeznaczone są do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem 3 ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix50

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wkładów 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego 2 x 5 wkładów 3 ml. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.
Wkłady przeznaczone są do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem 3 ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/012

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix50

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA ETYKIECIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.
Do podania podskórnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI ICH NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE))
(5 wkładów 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Basal 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metoda rekombinacji DNA) 100 j./ml
(3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera siarczan protaminy, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, m-krezol i fenol jako środki konserwujące w wodzie do wstrzykiwań.
Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań 5 wkładów 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podania podskórnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.
Wkłady przeznaczone są do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem 3 ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/YYYY}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 21 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Ń) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/022

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Basal

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI ICH NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE))
(2 x 5 wkładów 3 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Basal 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metoda rekombinacji DNA) 100 j./ml
(3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera siarczan protaminy, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny m-krezol i fenol jako środki konserwujące w wodzie do wstrzykiwań.
Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego 2 x 5 wkładów 3 ml. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.
Wkłady przeznaczone są do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem 3 ml.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/YYYY}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 21 dni po pierwszym użyciu wkładu. Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, wkład i wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/023

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Aby otworzyć - unieść w tym miejscu i pociągnąć.)
KARTON ZOSTAŁ OTWARTY

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Basal

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog Basal 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
Zawiesina protaminowej insuliny lizpro
Do podawania podskórnego

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/YYYY}

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog KwikPen 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań 5 wstrzykiwaczy 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używany wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać go w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/016

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog KwikPen

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog KwikPen 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań
Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Insulina lizpro (otrzymywana metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol jako środek konserwujący obecny w wodzie do wstrzykiwań. Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek mogły być użyte w celu doprowadzenia do odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego zawierającego 2 x (5 wstrzykiwaczy 3ml).
Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania podskórnego i dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używany wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać go w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/017

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog KwikPen

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog KwikPen 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań
Insulina lizpro
Do podawania podskórnego i dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKSTUROWE)
(5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań
25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań 5 wstrzykiwaczy 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używane wstrzykiwacze należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/018

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix25 KwikPen

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań
25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego 2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używane wstrzykiwacze należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/019

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix25 KwikPen

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA ETYKIECIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Liprolog Mix25 100 j./ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań
25 % insuliny lizpro i 75 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.
Do podania podskórnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań
50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań 5 wstrzykiwaczy 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używane wstrzykiwacze należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/020

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix50 KwikPen

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań
50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA) 100 j./ml (3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: protaminy siarczan, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, *m*-krezol i fenol jako środki konserwujące obecne w wodzie do wstrzykiwań.
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego 2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używane wstrzykiwacze należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/021

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Mix50 KwikPen

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA ETYKIECIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog Mix50 100 j./ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań
50 % insuliny lizpro i 50 % zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.
Do podania podskórnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI ICH NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań
Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metoda rekombinacji DNA) 100 j./ml
(3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera siarczan protaminy, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, m-krezol i fenol jako środki konserwujące w wodzie do wstrzykiwań.
Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań 5 wstrzykiwaczy 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podania podskórnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/YYYY}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 21 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używane wstrzykiwacze należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/026

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli zamknięcie zostało naruszone przed pierwszym użyciem, proszę skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Basal KwikPen

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI ICH NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

**TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)
(2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań
Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Zawiesina insuliny protaminowanej lizpro (otrzymanej metoda rekombinacji DNA) 100 j./ml
(3,5 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera siarczan protaminy, glicerol, cynku tlenek, disodu fosforan siedmiowodny, m-krezol i fenol jako środki konserwujące w wodzie do wstrzykiwań.
Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań Część opakowania zbiorczego 2 x 5 wstrzykiwaczy 3 ml. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ ULOTKI DOŁĄCZONEJ DO OPAKOWANIA

Ostrożnie odtworzyć zawiesinę. Patrz ulotka dołączona do opakowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/YYYY}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 21 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używane wstrzykiwacze należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać ich w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/027

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Jeśli zamknięcie zostało naruszone przed pierwszym użyciem, proszę skontaktować się z farmaceutą.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Liprolog Basal KwikPen

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Liprolog Basal 100 j./ml KwikPen, zawiesina do wstrzykiwań
Zawiesina protaminowej insuliny lizpro
Do podawania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/YYYY}

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml (3,5 mg/ml)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – KwikPen.
Opakowanie zawierające 5 wstrzykiwaczy.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina lizpro

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml roztworu zawiera 200 jednostek insuliny lizpro (co odpowiada 6,9 mg)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, tlenek cynku, trometamol, metakrezol i wodę do wstrzykiwań.
Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań. KwikPen.

5 wstrzykiwaczy 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie ten wstrzykiwacz, inaczej może dojść do ciężkiego przedawkowania.
Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używany wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać go w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/028

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Liprolog 200 jednostek/ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE POŚREDNIE (PUDEŁKO TEKSTUROWE) (nie zawiera blue box) składnik opakowania zbiorczego– KwikPen.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu Insulina lizpro

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml zawiera 200 jednostek insuliny lizpro (co odpowiada 6,9 mg)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, tlenek cynku, trometamol, metakrezol i wodę do wstrzykiwań. Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań. KwikPen.

Opakowanie zbiorcze: 5 wkładów po 3 ml. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie ten wstrzykiwacz, inaczej może dojść do ciężkiego przedawkowania.
Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używany wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać go w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/029

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Liprolog 200 jednostek/ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZBIORCZE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE) (w tym blue box) – KwikPen.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Liprolog 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu Insulina lizpro

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml zawiera 200 jednostek insuliny lizpro (co odpowiada 6,9 mg)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glicerol, tlenek cynku, trometamol, metakrezol i wodę do wstrzykiwań. Wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny mogły być użyte w celu uzyskania odpowiedniego odczynu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań. KwikPen.

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy po 3 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie ten wstrzykiwacz, inaczej może dojść do ciężkiego przedawkowania.
Jeśli przed pierwszym użyciem zabezpieczenie jest naruszone, należy skontaktować się z farmaceutą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Należy wykorzystać w ciągu 28 dni po pierwszym użyciu wstrzykiwacza. Używany wstrzykiwacz należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie należy przechowywać go w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/195/029

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Liprolog 200 jednostek/ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Liprolog 200 jednostek/ml KwikPen, roztwór do wstrzykiwań
Insulina lizpro
Do podawania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

**STOSOWAĆ WYŁĄCZNIE TEN WSTRZYKIWACZ, INACZEJ MOŻE DOJŚĆ DO
CIĘŻKIEGO PRZEDAWKOWANIA**