

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humalog 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Humalog 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Humalog 100 jednostek/ml KwikPen, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Humalog 100 jednostek/ml Junior KwikPen, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 100 jednostek insuliny lizpro* (co odpowiada 3,5 mg.)

Fiolka

Każda fiolka zawiera 1000 jednostek insuliny lizpro w 10 ml roztworu.

Wkład

Każdy wkład zawiera 300 jednostek insuliny lizpro w 3 ml roztworu.

KwikPen

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lizpro w 3 ml roztworu.

Każdy KwikPen umożliwia podanie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.

Junior KwikPen

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lizpro w 3 ml roztworu.

Każdy Junior KwikPen umożliwia podanie od 0,5 do 30 jednostek z dokładnością do 0,5 jednostki.

*otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

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. Humalog jest również wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Junior KwikPen

Humalog 100 jednostek/ml Junior KwikPen jest odpowiedni dla pacjentów, u których korzystne może być bardziej precyzyjne dostosowywanie dawki insuliny.

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

Po podaniu podskórnym Humalog wykazuje szybki początek działania oraz krótszy czas działania (2 do 5 godzin) w porównaniu z insuliną rozpuszczalną. Ten szybki początek działania umożliwia podawanie produktu Humalog 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 produktu Humalog zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

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

Humalog KwikPen

Humalog KwikPen jest dostępny w dwóch mocach. Humalog 100 jednostek/ml KwikPen (oraz Humalog 200 jednostek/ml KwikPen, *patrz oddzielna ChPL*) umożliwia podanie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki w pojedynczym wstrzyknięciu. Humalog 100 jednostek/ml Junior KwikPen umożliwia podanie od 0,5 do 30 jednostek z dokładnością do 0,5 jednostki w pojedynczym wstrzyknięciu. **Liczba jednostek insuliny jest widoczna w okienku dawkowania wstrzykiwacza bez względu na moc. Nie należy przeliczać dawki podczas zmiany mocy produktu stosowanego przez pacjenta lub zmiany wstrzykiwacza na wstrzykiwacz o innej dokładności dawkowania.**

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.

Dzieci i młodzież

Humalog można stosować u młodzieży i dzieci (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Humalog należy podawać w iniekcjach podskórnych.

KwikPen i Junior KwikPen są przeznaczone tylko do wstrzykiwań podskórnych. Humalog we wkładach jest przeznaczony tylko do wstrzykiwań podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku firmy Lilly lub odpowiedniego systemu pomp do ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII - ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*).

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 Humalog nie jest wstrzykiwany do naczynia krwionośnego. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Podawanie produktu Humalog przez insulinową pompę infuzyjną:

W przypadku podania produktu Humalog w iniekcji podskórnej za pomocą pompy infuzyjnej do podawania ciągłego, można napełnić zbiornik pompy insuliną z fiolki Humalog 100 jednostek/ml. Niektóre pompy są kompatybilne z wkładami, które można umieścić w pompie.

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 pompy, aby stwierdzić, czy jest to odpowiednia pompa. Używać zbiornika i cewnika odpowiedniego dla danej pompy. Napełniając zbiornik pompy, należy używać igły o długości odpowiedniej do systemu napełniania i uważać żeby nie uszkodzić zbiornika. 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 rozważyć ograniczenie lub przerwanie wlewu 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 pompy. W przypadku, kiedy lek Humalog podaje się przez insulinową pompę infuzyjną, nie należy mieszać go z żadną inną insuliną.

Dożylne podawanie insuliny

W razie potrzeby, Humalog 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. Humalog 100 jednostek/ml dostępny jest w fiolkach, jeżeli konieczne jest dożylne podanie produktu.

Dożylne 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 jednostki/ml do 1,0 jednostki/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 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 insuliny stosowanej u pacjenta

Zmianę typu lub marki insuliny stosowanej u pacjenta należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca/rozpuszczalna, NPH/izofanowa, 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.

Fiolka

W przypadku mieszania produktu Humalog z insuliną o przedłużonym działaniu do strzykawki należy pobrać najpierw krócej działającą insulinę Humalog, 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.

Hipoglikemia lub hiperglikemia

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywna 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.

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 Humalog 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 Humalog 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.

Unikanie błędów w stosowaniu leku

Pacjentów należy poinformować, że przed każdym wstrzyknięciem należy sprawdzić etykietę insuliny, aby uniknąć przypadkowego pomylenia dwóch różnych mocy produktu Humalog KwikPen lub innych insulin.

Pacjenci muszą wzrokowo sprawdzić ilość wybranych jednostek w okienku dawkowania wstrzykiwacza. Dlatego warunkiem samodzielnego wstrzykiwania produktu jest to, że pacjent może odczytać dawkę insuliny w okienku wstrzykiwacza. Pacjentów niewidomych lub słabowidzących należy poinstruować, aby zawsze korzystali z pomocy innej osoby, która ma dobry wzrok i jest przeszkolona w zakresie korzystania ze wstrzykiwacza 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 monoaminoooksydazy, 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 produktu Humalog (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 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Tabelaryczne zestawienie 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 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 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 analogi insuliny do wstrzykiwań, produkty szybko działające. Kod ATC: A10AB04

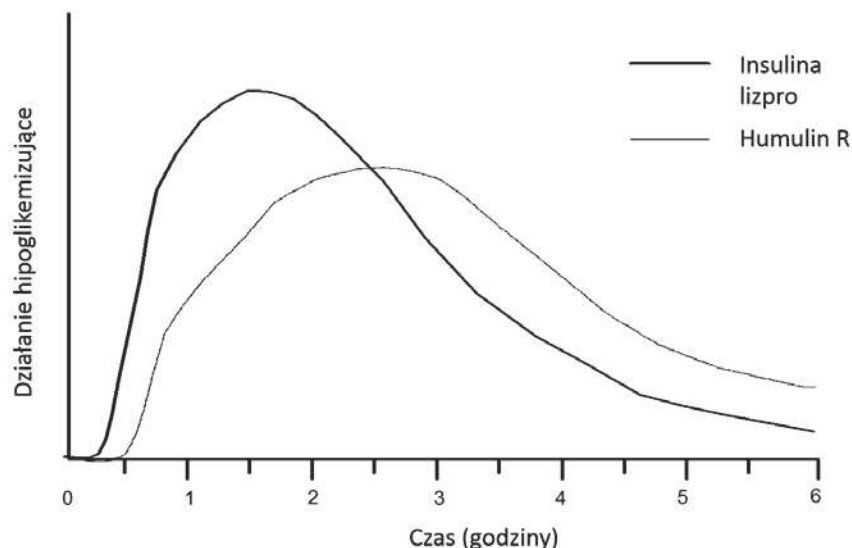
Zasadniczym działaniem insuliny lizpro jest regulowanie metabolizmu glukozy.

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 rozpuszczalnej 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 rozpuszczalną 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 sulfonylomocznika wykazano, że dodanie insuliny lizpro znamienne 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 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. 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

glicerol

disodu fosforan siedmiowodny

cynku tlenek

woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu ustalenia pH.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wkład, KwikPen i Junior KwikPen

Tych produktów leczniczych nie należy mieszać z żadnymi innymi insulinami oraz jakimikolwiek innymi produktami leczniczymi.

Fiolka

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

Przed pierwszym użyciem

3 lata

Po pierwszym użyciu / po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Po pierwszym użyciu/po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

Fiolka

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

Wkład

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

KwikPen i Junior KwikPen

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka

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.

Fiolka 10 ml: opakowanie zawiera 1 lub 2 fiołki lub opakowane zbiorcze zawierające 5 fiołek (5 opakowań po 1 fiołce). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wkład

Roztwór 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.

3 ml wkład: opakowanie zawiera 5 lub 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

KwikPen

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 o nazwie, „KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

3 ml KwikPen: opakowanie zawiera 5 wstrzykiwaczy lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Junior KwikPen

Wkłady ze szkła typu I, zamknięte korkami wykonanymi z halobutylu, zabezpieczonymi dodatkowo aluminiowymi osłonkami oraz tłokami wykonanymi z bromobutylu. Tłoki wkładów mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej. Wkłady 3 ml są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz o nazwie, „Junior KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

3 ml Junior KwikPen: opakowanie zawiera 1 lub 5 wstrzykiwaczy lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy. 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 igła została zmieniona. Pacjenci stosujący fiolki nigdy nie mogą dzielić się igłami lub strzykawkami z innymi osobami. Po każdym wstrzyknięciu pacjent powinien wyrzucić igłę.

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

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

Przygotowanie dawki

Fiolka

Fiolka jest przeznaczona do stosowania z odpowiednią strzykawką (oznaczoną 100 jednostek).

i) Humalog

1. Umyć ręce.
2. Jeśli używa się nowej fiolki, zdjąć plastikową osłonkę, lecz **nie** wyjmować korka.
3. Jeśli schemat leczenia wymaga jednoczesnego wstrzykiwania insuliny podstawowej i produktu Humalog, 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 produktu Humalog. Przemyć górną część fiolki wacikiem. Przekłuć igłą gumowy korek zamykający fiolkę i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
5. Odwrócić fiolkę i strzykawkę do góry dnem, trzymając je mocno jedną dłonią.
6. Po sprawdzeniu, że koniec igły znajduje się w roztworze produktu Humalog, pobrać odpowiednią dawkę do strzykawki.
7. Przed wyjęciem igły z fiolki sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza zmniejszających objętość znajdującego się w niej produktu Humalog. 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 produktu Humalog z dłużej działającymi ludzkimi insulinami (patrz punkt 6.2)

1. Humalog można mieszać z dłużej działającymi ludzkimi insulinami tylko jeżeli tak zaleci lekarz.

2. Pobrać powietrze do strzykawki w objętości równej przyjmowanej dawce dłuższej działającej insuliny. Włożyć igłę do fiolki z insuliną dłuższej działającą i wstrzyknąć powietrze. Wyjąć igłę.
3. Następnie wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem Humalog 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 Humalog, pobrać odpowiednią dawkę produktu Humalog do strzykawki.
6. Przed wyjęciem igły z fiolki sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza zmniejszających objętość znajdującego się w niej produktu Humalog. 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 produktem Humalog i wprowadzić do fiolki z dłuższą 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 dłuższej działającej insuliny.
8. Wyjąć igłę i położyć strzykawkę tak, aby igła niczego nie dotykała.

Wkład

Wkłady Humalog są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem wielokrotnego użytku firmy Lilly i nie mogą być używane z żadnym innym wstrzykiwaczem wielokrotnego użytku, ponieważ dokładność dawkowania z innym wstrzykiwaczem nie została ustalona.

Należy przestrzegać instrukcji załączonej do każdego wstrzykiwacza dotyczącej umieszczania wkładu we wstrzykiwaczu, dołączania igły i wykonywania iniekcji.

KwikPen i Junior KwikPen

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkownika zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwacz należy stosować zgodnie z instrukcją użytkownika.

Nie należy używać wstrzykiwacza jeśli jakkolwiek część wstrzykiwacza wygląda na zepsutą lub uszkodzoną.

Wstrzykiwanie dawki

W przypadku stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub wstrzykiwacza wielokrotnego użytku należy przestrzegać szczegółowych instrukcji dotyczących przygotowania wstrzykiwacza i wstrzykiwania dawki. Poniższa instrukcja jest ogólnym opisem.

1. Umyć ręce.
2. Wybrać miejsce iniekcji.
3. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
4. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując do góry jej duży fałd. Wbić igłę i wykonać iniekcję zgodnie z instrukcją.

5. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.
6. Strzykawkę i igłę wyrzucić w bezpieczny sposób. Założyć osłonę zewnętrzną, odkręcić igłę i odpowiednio zabezpieczoną wyrzucić.
7. Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

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. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/007/002
EU/1/96/007/004
EU/1/96/007/020
EU/1/96/007/021
EU/1/96/007/023
EU/1/96/007/031
EU/1/96/007/032
EU/1/96/007/043
EU/1/96/007/044
EU/1/96/007/045

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 30 kwietnia 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 kwietnia 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>.