1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Lyumjev® 100 Einheiten/ml KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen
Lyumjev® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

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

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

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

Lyumjev® 100 Einheiten/ml KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung.
Jeder Fertigpen gibt 1 bis 60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit pro einzelne Injektion ab.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung.
Jeder Junior KwikPen gibt 0,5 bis 30 Einheiten in Schritten zu je 0,5 Einheiten pro einzelne Injektion ab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lyumjev ist ein Mahlzeiteninsulin zur subkutanen Injektion und sollte 0 bis 2 Minuten vor Beginn der Mahlzeit angewendet werden. Es besteht auch die Möglichkeit, die Anwendung bis 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit durchzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Lyumjev 100 Einheiten/ml ist zur subkutanen kontinuierlichen Insulininfusion (CSII) geeignet und wird im Rahmen einer Bolus- sowie Bolus-Basalinsulin-Therapie genutzt.

Die Initialdosis richtet sich nach dem Typ des Diabetes sowie dem Gewicht und den Glucosewerten des Patienten.

Der frühe Wirkeintritt muss bei der Verschreibung von Lyumjev berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Eine Anpassung der Dosis von Lyumjev sollte auf den stoffwechselbedingten Bedürfnissen des Patienten, den Glucosewerten und auf dem glykämischen Ziel basieren. Eine Dosisanpassung ist möglicherweise erforderlich, wenn der Wechsel von einem anderen Insulin erfolgt, bei veränderter körperlicher Aktivität, bei Änderungen der Begleitmedikationen, bei Änderungen der Essgewohnheiten (z. B. Menge und Art der Nahrung, sowie Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme), bei Änderungen der Nieren- bzw. Leberfunktion oder während einer akuten Krankheitsphase, um das Risiko einer Hypoglykämie oder Hyperglykämie zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Umstellung von einem anderen Mahlzeiteninsulin

Bei der Umstellung von einem anderen Mahlzeiteninsulin auf Lyumjev kann der Wechsel äquivalent erfolgen. Die Wirksamkeit von Insulinanaloga, einschließlich Lyumjev, wird in Einheiten ausgedrückt. Eine (1) Einheit Lyumjev entspricht 1 internationalen Einheit (IE) Humaninsulin oder 1 Einheit anderer schnell wirksamer Insulinanaloga.

Versäumte Gabe

Patienten, die die Gabe einer Dosis zur Mahlzeit versäumt haben, sollten ihre Glucosewerte überwachen, um zu entscheiden, ob eine nachträgliche Insulindosis benötigt wird. Bei der nächsten Mahlzeit sollte das Insulin dann wieder wie gewohnt verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere
Sicherheit und Wirksamkeit von Lyumjev wurden bei älteren Patienten zwischen 65 und 75 Jahren nachgewiesen. Eine engmaschige Überwachung der Glucosewerte wird empfohlen und die Insulindosis sollte auf Basis individueller Bedürfnisse angepasst werden (siehe Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2). Die therapeutische Erfahrung bei Patienten ≥ 75 Jahren ist begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Der Insulinbedarf kann bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Überwachung der Glucosewerte intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Der Insulinbedarf kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund einer reduzierten Fähigkeit zur Gluconeogenese und aufgrund eines geringeren Insulinabbaus vermindert sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Überwachung der Glucosewerte intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Lyumjev kann bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Lyumjev bei Kindern unter 3 Jahren vor. Ähnlich wie bei Erwachsenen sollte die Dosierung individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, Lyumjev null bis zwei Minuten vor Beginn der Mahlzeit zu verabreichen, mit der Option, es bei Bedarf bis zu 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit zu verabreichen.

Art der Anwendung

Patienten müssen vor der Anwendung von Lyumjev in der korrekten Anwendung und Injektionstechnik geschult werden. Die Patienten sollten auf folgende Punkte hingewiesen werden:

- Das Etikett des Insulinpräparats soll vor jeder Anwendung überprüft werden.
- Lyumjev soll vor der Anwendung visuell geprüft werden und entsorgt werden, wenn es Partikel/Klümpchen enthält oder verfärbt ist.
- Die Injektions- bzw. Infusionsstelle sollte immer innerhalb derselben Region gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnit 4.4 und 4.8).
- Für den Fall, dass das Injektionsgerät nicht funktioniert, soll stets Ersatz oder eine alternative Anwendungsmethode vorgehalten werden.

Subkutane Injektion

Lyumjev sollte subkutan in den Bauch, Oberarm, Oberschenkel oder ins Gesäß injiziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Lyumjev sollte im Allgemeinen in Kombination mit einem mittel- oder längerwirksamen Insulin angewendet werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung eines anderen Insulins sollte eine andere Injektionsstelle verwendet werden.

Bei der Injektion muss darauf geachtet werden, dass kein Blutgefäß getroffen wird.

Die Injektionsgeräte sollten entsorgt werden, wenn ein Teil gebrochen oder beschädigt aussieht.

Die Nadel soll nach jeder Injektion entsorgt werden.

Lyumjev® Durchstechflaschen
Sofern die subkutane Anwendung mit einer Spritze erforderlich ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

Die Spritze muss 100 Einheiten/ml Markierungen aufweisen.

Patienten, die Durchstechflaschen verwenden, dürfen keine Nadeln oder Spritzen teilen.

Lyumjev® Patronen
Lyumjev in einer Patrone ist nur zur subkutanen Injektion in wiederverwendbaren Pens der Firma Lilly geeignet.

Lyumjev Patronen sollten nicht mit anderen wiederverwendbaren Pens verwendet werden, da die Dosiergenauigkeit mit anderen Pens nicht ermittelt wurde.

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

Um eine mögliche Übertragung von Krankheiten zu verhindern, darf jede Patrone nur von einem Patienten allein benutzt werden, auch wenn die Nadel auf dem Pen gewechselt wurde.

Lyumjev® KwikPens®
KwikPen und Junior KwikPen sind nur zur subkutanen Injektion geeignet.

Lyumjev KwikPens sind in zwei Stärken verfügbar: Lyumjev 100 Einheiten/ml KwikPen und Lyumjev 200 Einheiten/ml KwikPen. Für Lyumjev 200 Einheiten/ml KwikPen siehe separate Fachinformation. Mit dem KwikPen können 1 bis 60 Einheiten in Schritten zu je einer (1) Einheit pro einzelne Injektion abgegeben werden. Mit dem Lyumjev 100 Einheiten/ml Junior KwikPen können 0,5 bis 30 Einheiten in Schritten zu je 0,5 Einheiten pro einzelner Injektion abgegeben werden.

Die Anzahl der Insulineinheiten, ungeachtet der Stärke, wird im Dosierfenster des Pens angezeigt. Bei der Umstellung eines Patienten auf ein Präparat mit einer anderen Stärke oder auf einen neuen Pen mit anderen Dosierschritten hat keine Dosisänderung zu erfolgen.

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

Verweisen Sie bitte für weiterführende Informationen auf die Bedienungsanleitung, die mit der Gebrauchsinformation zur Verfügung gestellt wird.

Um eine mögliche Übertragung von Krankheiten vorzubeugen, darf jeder Pen nur von einem Patienten allein benutzt werden, auch wenn die Nadel auf dem Pen gewechselt wurde.

CSII-kontinuierliche subkutane Insulininfusion (Insulinpumpe)
Für die Infusion soll eine geeignete Insulinpumpe verwendet werden. Das Reservoir der Pumpe sollte mit dem Inhalt einer Lyumjev 100 Einheiten/ml Durchstechflasche befüllt werden.

Patienten, die eine Insulinpumpe benutzen, sollten die Anleitungen der Insulinpumpe und des Infusionssets befolgen.
Es sollten nur das Reservoir und der Katheter verwendet werden, die für die Pumpe geeignet sind.

Beim Befüllen des Pumpen-Reservoirs soll darauf geachtet werden, dass die richtige Nadellänge verwendet wird, um eine Beschädigung des Reservoirs zu vermeiden. Das Infusionsset (Schlauch und Kanüle) muss entsprechend der Anleitung in der Produktinformation, die mit dem Infusionsset bereitgestellt wird, gewechselt werden.

Eine Fehlfunktion der Pumpe oder ein Verstopfen des Infusionssets kann zu einem schnellen Anstieg der Glucosewerte führen (siehe Abschnitt 4.4).

Intravenöse Anwendung

Lyumjev 100 Einheiten/ml ist in Durchstechflaschen erhältlich, falls eine intravenöse Anwendung erforderlich ist. Dieses Arzneimittel darf, abgesehen von den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln, nicht mit anderen Insulinen oder Arzneimitteln gemischt werden.

Für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die intravenöse Anwendung von Lyumjev 100 Einheiten/ml ist unter medizinischer Aufsicht durchzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Hypoglykämie

Die häufigste Nebenwirkung einer Insulinbehandlung ist die Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.8). Der Zeitpunkt, an dem die Hypoglykämien auftreten, spiegelt gewöhnlich das Wirkprofil der verwendeten Insulinformulierung wider. Eine Hypoglykämie kann aufgrund des frühen Wirkeintritts von Lyumjev im Vergleich zu anderen Mahlzeiteninsulinen früher nach einer Injektion/Infusion auftreten (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Hypoglykämie kann plötzlich auftreten und die Symptome können individuell sehr unterschiedlich ausfallen sowie sich im Laufe der Zeit bei derselben Person verändern. Schwere Hypoglykämien können Krampfanfälle verursachen, zur Bewusstlosigkeit führen und lebensgefährlich oder tödlich verlaufen. Symptome oder die Wahrnehmung einer Hypoglykämie können bei Patienten mit langjährigem Diabetes reduziert sein.

Hyperglykämie

Die Gabe einer unzureichenden Dosis oder die Unterbrechung einer Behandlung kann zu einer Hyperglykämie und einer diabetischen Ketoazidose führen; diese Zustände sind potentiell lebensbedrohlich.

Die Patienten sollten geschult werden, die Anzeichen und Symptome einer Ketoazidose zu erkennen und bei Verdacht auf Ketoazidose sofort Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Injektionstechnik

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

Änderungen des Insulinbedarfs und Dosisanpassungen

Ein Wechsel des Insulins, der Insulinkonzentration, des Herstellers, der Art sowie der Verabreichungsmethode kann die glykämische Kontrolle beeinflussen und zu Hypoglykämien oder Hyperglykämien führen. Daher sollten derartige Änderungen nur mit Vorsicht unter engmaschiger Kontrolle durch medizinisches Personal und mit vermehrten Glucosemessungen durchgeführt werden. Für Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus sind gegebenenfalls Dosisanpassungen bei antidiabetischer Begleitmedikation erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollte die Glucoseüberwachung intensiviert und die Dosierung individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Eine Anpassung der Dosierung kann auch bei einer starken körperlichen Belastung des Patienten oder bei einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten notwendig sein. Körperliche Belastung unmittelbar nach der Mahlzeit kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen.

Hyperglykämie und Ketoazidose aufgrund einer defekten Insulinpumpe

Ein Defekt an der Insulinpumpe oder am Infusionsset kann schnell zu einer Hyperglykämie und Ketoazidose führen. Es ist nötig, die Gründe für eine Hyperglykämie sowie Ketoazidose schnell zu identifizieren und zu beheben. Eine zwischenzeitliche subkutane Injektion von Lyumjev kann erforderlich sein.

Anwendung von Thiazolidindionen (TZDs) in Kombination mit Insulin

TZDs können, insbesondere in Kombination mit Insulin, dosisabhängig zu einer Flüssigkeitsretention und damit möglicherweise zu einer Herzinsuffizienz führen oder eine Herzinsuffizienz verschlimmern. Patienten, die mit Insulin und einem TZD behandelt werden, sollten auf Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz untersucht werden. Sofern die Entwicklung einer Herzinsuffizienz erkennbar ist, sollte ein Absetzen des TZDs in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen

Durch Insulinpräparate, einschließlich Lyumjev, können schwere, lebensbedrohliche, generalisierte Allergien inklusive Anaphylaxie ausgelöst werden (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Lyumjev abzusetzen.

Anwendungsfehler

Patienten, die blind oder sehbehindert sind, müssen dazu angewiesen werden, sich immer von einer anderen Person, die über eine gute Sehkraft und Erfahrung im Umgang mit Insulin-Geräten besitzt, unterstützen zu lassen.

Patienten müssen dazu angewiesen werden, immer das Etikett ihrer Insulinprodukte zu überprüfen, um eine Verwechslung zwischen Lyumjev und anderen Insulinen zu vermeiden.

Die Patienten sollen bei jeder Injektion eine neue Nadel verwenden, um Infektionen und eine Verstopfung der Nadel zu vermeiden. Im Falle einer Verstopfung der Nadel sollte diese durch eine neue Nadel ersetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf möglicherweise senken: antidiabetische Arzneimittel (oral oder injizierbar), Salicylate, Sulfonamide, bestimmte Antidepressiva (Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer),
ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker oder Somatostatin-Analoga.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen: orale Kontrazeptiva, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Danazol, sympathomimetische Wirkstoffe, Diuretika oder Wachstumshormone.

Alkohol kann die blutglucosesenkende Wirkung von Lyumjev steigern oder abschwächen. Der Konsum von großen Mengen Ethanol zusammen mit Insulin kann zu schweren Hypoglykämien führen.

Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

TZDs können eine dosisabhängige Flüssigkeitsretention verursachen, insbesondere in Kombination mit Insulin, und eine Herzinsuffizienz verschlimmern (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten einer großen Anzahl von Anwendungen während Schwangerschaften (mehr als 1 000 Schwangerschaften) weisen weder auf eine Fehlbildungs- noch auf eine Feto/Neugeborenen-Toxizität unter Insulin lispro hin. Lyumjev kann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn es medizinisch erforderlich ist.

Es ist unbedingt notwendig, dass eine gute Blutzuckerkontrolle bei einer mit Insulin behandelten Patientin (insulinabhängig oder mit Schwangerschaftsdiabetes) während der Schwangerschaft beibehalten wird. Der Insulinbedarf sinkt meistens während der

ersten drei Schwangerschaftsmonate und steigt ab dem vierten Schwangerschaftsmonat an. Nach der Geburt geht der Insulinbedarf normalerweise schnell auf die Werte vor der Schwangerschaft zurück. Patientinnen mit Diabetes sollten unbedingt ärztlichen Rat einholen, wenn eine Schwangerschaft geplant wird oder eingetreten ist. Eine genaue Blutzuckerkontrolle ist bei Schwangeren mit Diabetes besonders wichtig.

Stillzeit

Lyumjev kann während der Stillzeit angewendet werden. Während der Stillzeit kann eine neue Einstellung der Insulindosierung und/oder der Ernährung notwendig sein.

Fertilität

Insulin lispro verursachte in Studien am Tier keine Fertilitätseinschränkungen.

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

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

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen. In diesen Fällen muss überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges überhaupt ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Insulinbehandlung sind Hypoglykämie (sehr häufig) und Reaktionen an der Infusionsstelle bei Patienten, die das CSII-System nutzen (sehr häufig) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.9).

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit (sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1 000, < 1/100; selten: ≥ 1/10 000, < 1/1 000; sehr selten: < 1/10 000) und nicht bekannt (kann aufgrund unzureichender Datenlage nicht angegeben werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen der Reihenfolge nach mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Infusionsstelle [a]	Allergische Reaktionen [b]	Ödeme	
		Reaktionen an der Einstichstelle [c]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Lipodystrophie	Kutane Amyloidose
			Hautausschlag	
			Pruritus	

[a] In der Insulinpumpen-Studie PRONTO-Pump-2 berichtet
[b] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
[c] In PRONTO-T1D, PRONTO-T2D und PRONTO-Peds berichtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Hypoglykämie ist die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die Insulinpräparate anwenden. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämie in den 26-wöchigen klinischen Phase-3-Studien bei Erwachsenen betrug 5,5 % bei Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus und 0,9 % bei Patienten mit Typ 2-Diabetes (siehe Tabelle 2 und 3). In der Studie PRONTO-Peds wurde bei 0,7 % der mit Lyumjev behandelten pädiatrischen Patienten über schwere Hypoglykämien berichtet.

Die Symptome einer Hypoglykämie treten normalerweise plötzlich auf. Sie können Antriebslosigkeit, Verwirrtheit, Herzklopfen, Schwitzen, Erbrechen und Kopfschmerzen umfassen.

Zwischen Lyumjev und dem Vergleichspräparat (ein anderes Arzneimittel, das Insulin lispro enthält) wurden in keiner Studie klinisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien festgestellt. In Studien, in denen Lyumjev und ein Vergleichspräparat zu verschiedenen Zeiten in Bezug zur Mahlzeit gegeben wurden, konnten keine klinisch relevanten Unterschiede für die Häufigkeit von Hypoglykämien festgestellt werden.

Hypoglykämien können nach einer Injektion/Infusion von Lyumjev wegen des früheren Wirkeintritts im Vergleich zu anderen Mahlzeiteninsulinen früher auftreten.

Allergische Reaktionen

Schwere, lebensbedrohliche, generalisierte Allergien, einschließlich Anaphylaxie, generalisierte Hautreaktionen, Angioödeme, Bronchospasmen, niedriger Blutdruck und Schockzustände können bei einer Behandlung mit Insulin, einschließlich Lyumjev, auftreten.

Reaktionen an der Injektions-/ Infusionsstelle

Wie auch bei anderen Insulintherapien können beim Patienten Hautausschlag, Rötung, Entzündung, Schmerzen, Bluterguss oder Juckreiz an der Einstichstelle einer Lyumjev-Injektion oder -Infusion auftreten.

In den Studien PRONTO-T1D und PRONTO-T2D (Verabreichung einer Mehrfachdosen-Injektion [MDI]) traten bei 2,7 % der erwachsenen Patienten, die mit Lyumjev behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese Reaktionen waren in der Regel mild und verschwanden normalerweise im Verlauf der Behandlung. Von den 1 116 Patienten, die Lyumjev erhielten, brach eine Person die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab (< 0,1 %).

In der Studie PRONTO-Peds traten bei 6,2 % der mit Lyumjev behandelten pädiatrischen Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese Ereignisse waren leicht oder moderat. Von den 418 mit Lyumjev behandelten Patienten brachen 2 die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab (< 0,5 %).

In der Studie PRONTO-Pump-2 wurden Reaktionen an der Infusionsstelle bei 38 % der Patienten beobachtet, die mit Lyumjev behandelt wurden. Die meisten dieser Ereignisse verliefen mild. Von den 215 Patienten, die mit Lyumjev behandelt wurden, brachen 7 Personen die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Infusionsstelle ab (3,3 %).

Immunogenität

Die Verabreichung von Insulin kann zur Bildung von Insulin-Antikörpern führen. Die Anwesenheit von Antikörpern gegen Insulin hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Lyumjev.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Ödeme

Im Zusammenhang mit Insulintherapien wurde über Ödeme berichtet, insbesondere wenn eine vorherige unzureichende metabolische Kontrolle durch intensivierte Insulintherapie verbessert wurde.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einer therapeutischen konfirmatorischen Studie bei Kindern mit Typ-1-Diabetes im Alter von 3 bis < 18 Jahren untersucht. In der Studie wurden 418 Patienten mit Lyumjev behandelt. Häufigkeit, Art und Schwere der bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen stimmen mit dem Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten überein.

Weitere besondere Patientengruppen

Ergebnisse klinischer Studien mit Insulin lispro generell haben keine Hinweise auf Unterschiede bei den Nebenwirkungen in Bezug auf Häufigkeit, Art und Schweregrad bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ergeben. Die Sicherheitsinformationen für ältere Patienten (≥ 75 Jahren) und Patienten mit mäßigen bis schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann eine Hypoglykämie mit begleitenden Symptomen, wie z. B. Antriebslosigkeit, Verwirrtheit, Herzklopfen, Schwitzen, Erbrechen und Kopfschmerzen auslösen.

Ein Überschuss an Insulin lispro, bezogen auf das Verhältnis zur Nahrungsaufnahme und/oder zum Energieverbrauch, kann eine Hypoglykämie auslösen. Leichte Formen von Hypoglykämien können mit oraler Gabe von Glucose behandelt werden. Schwerere Hypoglykämien, welche mit Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Beeinträchtigungen einhergehen, können mit Glucagon

oder einer konzentrierten intravenösen Glucoselösung behandelt werden. Es kann notwendig sein, die Kohlenhydrataufnahme und eine Überwachung fortzuführen, da eine Hypoglykämie nach nur scheinbarer Genesung nochmals auftreten kann. Anpassungen der Arzneimitteldosierungen, Essgewohnheiten oder sportlichen Aktivität sind gegebenenfalls erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Die primäre Wirkung von Lyumjev liegt in der Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insuline wie Insulin lispro, der Wirkstoff in Lyumjev, wirken spezifisch durch Bindung an Insulinrezeptoren. Rezeptorgebundenes Insulin erniedrigt die Blutglucose, indem es die periphere Glucoseaufnahme durch Skelettmuskel und Fettgewebe stimuliert und die Glucoseproduktion in der Leber inhibiert. Insulin inhibiert die Lipolyse sowie Proteolyse und regt die Proteinsynthese an.

Lyumjev ist eine Insulin lispro-Formulierung, die Citrat und Treprostinil enthält. Citrat erhöht die lokale, vaskuläre Permeabilität und Treprostinil induziert eine Vasodilatation der lokalen Blutgefäße, um eine beschleunigte Absorption des Insulin lispro zu erreichen.

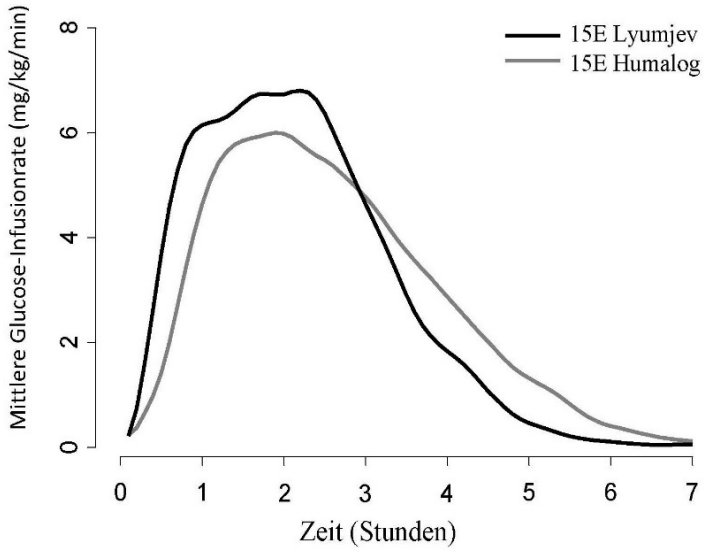
Pharmakodynamische Effekte

Frühe und späte Insulinwirkung

Es wurde eine „Glucose-clamp"-Studie an 40 Patienten mit Typ 1-Diabetes, die jeweils 15 Einheiten Lyumjev oder Humalog subkutan als Einzeldosis erhielten, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt. Es hat sich herausgestellt, dass eine Einheit Lyumjev gleichwertig zu einer Einheit Humalog ist, wobei die Wirkung von Lyumjev schneller eintritt und die Wirkdauer verkürzt ist.

- Die Wirkung von Lyumjev trat 20 Minuten nach der Verabreichung ein und somit 11 Minuten schneller im Vergleich zu Humalog.
- Während der ersten 30 Minuten nach der Verabreichung von Lyumjev zeigte sich eine dreimal größere blutglucosesenkende Wirkung im Vergleich zu Humalog.
- Die maximale blutglucosesenkende Wirkung von Lyumjev lag zwischen 1 und 3 Stunden nach der Injektion vor.
- Die späte Insulinwirkung von der 4. Stunde bis zum Ende des „Glucose-clamps" war bei Lyumjev 54 % niedriger im Vergleich zu Humalog.
- Lyumjev zeigte mit einer Wirkdauer von 5 Stunden eine um 44 Minuten kürzere Wirkdauer im Vergleich zu Humalog.
- Die Gesamtmenge an Glucose, die bei dem „Glucose-clamp" infundiert wurde, war bei Lyumjev und Humalog vergleichbar.

Abbildung 1. Mittlere Glucose-Infusionsrate (GIR) bei Patienten mit Typ 1-Diabetes nach subkutaner Injektion von Lyumjev bzw. Humalog (15 Einheiten pro Dosis)



Auch bei Patienten mit Typ 2-Diabetes konnte unter Lyumjev eine schneller einsetzende frühe Insulinwirkung bei verkürzter Wirkdauer nachgewiesen werden.

Die gesamt- und maximal-glucosesenkende Wirkung von Lyumjev nahm mit steigender Dosis im therapeutischen Bereich zu. Der frühe Wirkeintritt und die Gesamt-Insulinwirkung von Lyumjev waren bei Verabreichung in den Bauch, Oberarm oder Oberschenkel vergleichbar.

Senkung der postprandialen Glucose (PPG)

Lyumjev senkte die PPG über die komplette Dauer von 5 Stunden nach Gabe einer standardisierten Testmahlzeit (Unterschied zum Wert der Fläche unter der Kurve (AUC) vor der Mahlzeit (0 - 5 h)) im Vergleich zu Humalog.

- Lyumjev reduzierte die PPG bei Patienten mit Typ 1-Diabetes während des 5-stündigen Beobachtungszeitraums nach Gabe der Testmahlzeit im Vergleich zu Humalog um 32 %, wenn das Arzneimittel zu Beginn der Mahlzeit verabreicht wurde und um 18 %, wenn es 20 Minuten nach dem Beginn der Mahlzeit verabreicht wurde.
- Lyumjev reduzierte die PPG bei Patienten mit Typ 2-Diabetes während des 5-stündigen Beobachtungszeitraums nach Gabe der Testmahlzeit im Vergleich zu Humalog um 26 %, wenn es zu Beginn der Mahlzeit verabreicht wurde und um 24 %, wenn es 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit verabreicht wurde.

Vergleich zwischen Lyumjev® 200 Einheiten/ml und Lyumjev® 100 Einheiten/ml

Die gesamt- und maximal-glucosesenkende Wirkung waren für Lyumjev 200 Einheiten/ml und Lyumjev 100 Einheiten/ml vergleichbar. Es ist keine Dosisumrechnung erforderlich, wenn ein Patient von einer Konzentration auf eine andere umgestellt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Lyumjev wurde in 4 randomisierten, aktiv kontrollierten Studien, die an Erwachsenen durchgeführt wurden und einer (1) randomisierten, aktiv kontrollierten Studie bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes, nachgewiesen.

Erwachsene mit Typ 1-Diabetes

PRONTO-T1D war eine 26-wöchige „treat-to-target"-Studie mit 1 222 Patienten zur Bestimmung der Wirksamkeit von Lyumjev bei täglich mehrfacher Injektionstherapie. Die Aufteilung der Patientengruppen erfolgte randomisiert. Die Patienten erhielten je nach Gruppe verblindet Lyumjev zur Mahlzeit, verblindet Humalog zur Mahlzeit oder open-label Lyumjev nach der Mahlzeit. Alle erhielten die Medikation in Kombination mit Insulin glargin oder Insulin degludec. Bei Injektion von Lyumjev oder Humalog zur Mahlzeit erfolgte diese zwischen 0 und 2 Minuten vor der Mahlzeit und die Injektion des postprandialen Lyumjev erfolgte 20 Minuten nach dem Beginn der Mahlzeit.

Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 2 und Abbildung 2 dargestellt.

37,4 % der mit Lyumjev zur Mahlzeit behandelten Patienten, 33,6 % der mit Humalog zur Mahlzeit behandelten Patienten, sowie 25,6 % der mit Lyumjev nach Beginn der Mahlzeit behandelten Patienten, erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 %.

Die Basal-, Bolus- und Gesamtinsulindosis war über alle Studienarme nach 26 Wochen vergleichbar.

Im Anschluss an die 26-wöchige Periode wurde die Studie in beiden verblindeten Behandlungsarmen bis Woche 52 weitergeführt. Der HbA_{1c} war am Studienendpunkt nach 52 Wochen statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 2. Ergebnisse der 26-wöchigen klinischen Basal-Bolus Studie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes

	Lyumjev zur Mahlzeit + Basalinsulin	Humalog zur Mahlzeit + Basalinsulin	Lyumjev postprandial + Basalinsulin
Anzahl der randomisierten Patienten (N)	451	442	329
HbA_{1c} (%)			
Therapiebeginn → Woche 26	7,34 → 7,21	7,33 → 7,29	7,36 → 7,42
Änderung seit Therapiebeginn	-0,13	-0,05	0,08
Behandlungsunterschied	-0,08 [-0,16; -0,00] [C]		0,13 [0,04; 0,22] [D]
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Therapiebeginn → Woche 26	56,7 → 55,3	56,7 → 56,1	56,9 → 57,6
Änderung seit Therapiebeginn	-1,4	-0,6	0,8
Behandlungsunterschied	-0,8 [-1,7; 0,00] [C]		1,4 [0,5; 2,4] [D]
Postprandiale Glucoseänderung nach 1 Stunde (mg/dl) [A]			
Therapiebeginn → Woche 26	77,3 → 46,4	71,5 → 74,3	76,3 → 87,5
Änderung seit Therapiebeginn	-28,6	-0,7	12,5
Behandlungsunterschied	-27,9 [-35,3; -20,6] [C, E]		13,2 [5,0; 21,4] [D]
Postprandiale Glucoseänderung nach 1 Stunde (mmol/l) [A]			
Therapiebeginn → Woche 26	4,29 → 2,57	3,97 → 4,13	4,24 → 4,86
Änderung seit Therapiebeginn	-1,59	-0,04	0,70
Behandlungsunterschied	-1,55 [-1,96; -1,14] [C, E]		0,73 [0,28; 1,19] [D]
Postprandiale Glucoseänderung nach 2 Stunden (mg/dl) [A]			
Therapiebeginn → Woche 26	112,7 → 72,7	101,6 → 103,9	108,0 → 97,2

	Lyumjev zur Mahlzeit + Basalinsulin	Humalog zur Mahlzeit + Basalinsulin	Lyumjev postprandial + Basalinsulin
Änderung seit Therapiebeginn	-34,7	-3,5	-10,2
Behandlungsunterschied	-31,2 [-41,1; -21,2] C, E		-6,7 [-17,6; 4,3] D
Postprandiale Glucoseänderung nach 2 Stunden (mmol/l) A			
Therapiebeginn → Woche 26	6,26 → 4,04	5,64 → 5,77	5,99 → 5,40
Änderung seit Therapiebeginn	-1,93	-0,20	-0,56
Behandlungsunterschied	-1,73 [-2,28; -1,18] C, E		-0,37 [-0,98; -0,24] D
Körpergewicht (kg)			
Therapiebeginn → Woche 26	77,3 → 77,9	77,3 → 78,2	77,6 → 78,1
Änderung seit Therapiebeginn	0,6	0,8	0,7
Behandlungsunterschied	-0,2 [-0,6; 0,1] A		-0,1[-0,5; 0,3] D
Schwere Hypoglykämie B **(% der Patienten)**	5,5 %	5,7 %	4,6 %

Die Werte in Woche 26 sowie die Änderungen seit Therapiebeginn wurden mit der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt (angepasste Mittelwerte).
Das 95 % Konfidenzintervall ist in '*[]* angegeben.

A Nach Einnahme einer Testmahlzeit.
B Eine schwere Hypoglykämie ist definiert als ein Zustand, in dem der Patient aufgrund einer neurologischen Einschränkung auf die Unterstützung einer anderen Person angewiesen ist.
C Die Differenz zeigt den Unterschied zwischen Lyumjev zur Mahlzeit und Humalog zur Mahlzeit.
D Die Differenz zeigt den Unterschied zwischen Lyumjev postprandial und Humalog zur Mahlzeit.
E Statistisch signifikant zugunsten Lyumjev zur Mahlzeit.

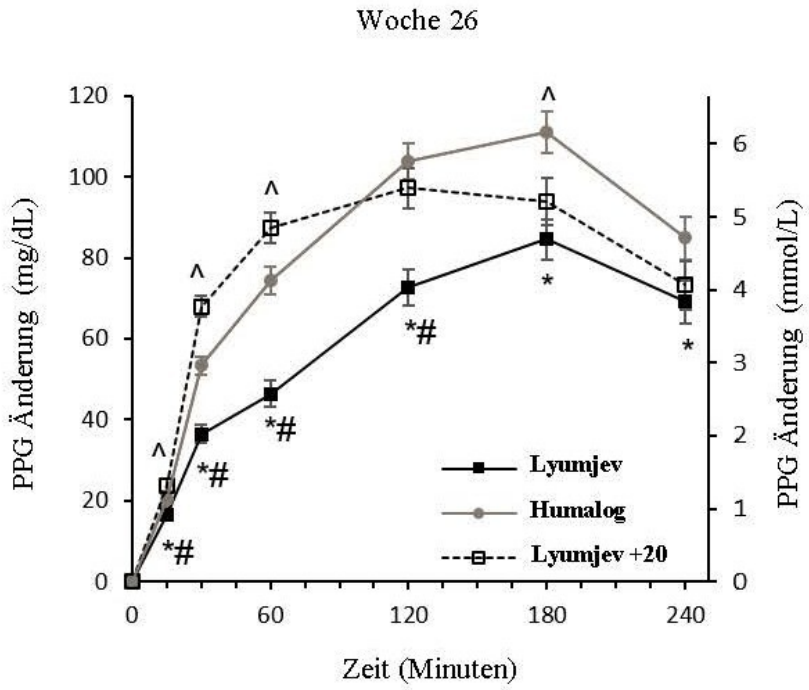


Abbildung 2. Zeitlicher Verlauf der Blutglucoseänderung während eines mixed-meal-Toleranztests in Woche 26 bei Patienten mit Typ 1-Diabetes
PPG = Postprandiale Glucose
Verabreichung von Lyumjev und Humalog zur Mahlzeit
Lyumjev + 20 = Lyumjev wurde 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit injiziert.

* $p < 0,05$ für den paarweisen Vergleich von Lyumjev zur Mahlzeit mit Humalog zur Mahlzeit
^ $p < 0,05$ für den paarweisen Vergleich von Lyumjev + 20 mit Humalog zur Mahlzeit
\# $p < 0,05$ für den paarweisen Vergleich von Lyumjev + 20 mit Lyumjev zur Mahlzeit

Kontinuierliche Glucoseüberwachung (CGM) bei erwachsenen Patienten mit Typ 1-Diabetes

Eine Untergruppe von Patienten (N = 269) nahm an einer Auswertung teil, bei der Blutglucoseprofile ambulant über 24 Stunden mittels verblindetem CGM bestimmt wurden. Bei der CGM-Bewertung der Glucoseanstiege oder der AUC in den Zeitintervallen 0 bis 2 Stunden, 0 bis 3 Stunden und 0 bis 4 Stunden nach der Mahlzeit, zeigte sich in Woche 26, dass die Werte der Patienten, die mit Lyumjev zur Mahlzeit behandelt wurden, im Vergleich zu den mit Humalog behandelten Patienten, statistisch signifikant länger im Zielbereich lagen. Patienten, die mit Lyumjev zur Mahlzeit behandelt wurden, waren in der Zeit von 6 bis 24 Uhr mit 603 bzw. 396 Minuten statistisch signifikant länger im Zielbereich von 3,9 bis 10 mmol/l (71 bis 180 mg/dl) bzw. von 3,9 bis 7,8 mmol/l (71 bis 140 mg/dl). Damit befanden sich diese Patienten 44 bzw. 41 Minuten länger im Zielbereich im Vergleich zu den Patienten, die Humalog erhielten.

Erwachsene mit Typ 2-Diabetes

PRONTO-T2D war eine 26-wöchige „treat-to-target"-Studie mit 673 Patienten zur Bestimmung der Wirksamkeit von Lyumjev. Die Aufteilung der Patientengruppen erfolgte randomisiert. Die Patienten erhielten je nach Gruppe verblindet Lyumjev zur Mahlzeit oder verblindet Humalog zur Mahlzeit, jeweils in Kombination mit einem Basalinsulin (Insulin glargin oder Insulin degludec) als Basal-Bolus-Therapie. Die Injektion von Lyumjev oder Humalog zur Mahlzeit erfolgte zwischen 0 und 2 Minuten vor der Mahlzeit. Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 3 und Abbildung 3 dargestellt.

58,2 % der mit Lyumjev zur Mahlzeit behandelten Patienten und 52,5 % der mit Humalog zur Mahlzeit behandelten Patienten, erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 %.

Die Basal-, Bolus- und Gesamtinsulindosis war über alle Studienarme am Ende der Studie vergleichbar.

Tabelle 3. Ergebnisse der 26-wöchigen klinischen Basal-Bolus Studie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes

	Lyumjev zur Mahlzeit + Basalinsulin	Humalog zur Mahlzeit + Basalinsulin
Anzahl der randomisierten Patienten (N)	336	337
HbA_{1c} (%)		
Therapiebeginn → Woche 26	7,28 → 6,92	7,31 → 6,86
Änderung seit Therapiebeginn	-0,38	-0,43
Behandlungsunterschied	0,06 [-0,05; 0,16]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Therapiebeginn → Woche 26	56,0 → 52,1	56,4 → 51,5
Änderung seit Therapiebeginn	-4,1	-4,7
Behandlungsunterschied	0,6 [-0,6; 1,8]	
Postprandiale Glucoseänderung nach 1 Stunde (mg/dl) [A]		
Therapiebeginn → Woche 26	76,6 → 63,1	77,1 → 74,9
Änderung seit Therapiebeginn	-13,8	-2,0
Behandlungsunterschied	-11,8 [-18,1; -5,5] [C]	
Postprandiale Glucoseänderung nach 1 Stunde (mmol/l) [A]		
Therapiebeginn → Woche 26	4,25 → 3,50	4,28 → 4,16
Änderung seit Therapiebeginn	-0,77	-0,11
Behandlungsunterschied	-0,66 [-1,01; -0,30] [C]	
Postprandiale Glucoseänderung nach 2 Stunden (mg/dl) [A]		
Therapiebeginn → Woche 26	99,3 → 80,4	99,6 → 97,8
Änderung seit Therapiebeginn	-19,0	-1,6
Behandlungsunterschied	-17,4 [-25,3; -9,5] [C]	
Postprandiale Glucoseänderung nach 2 Stunden (mmol/l) [A]		
Therapiebeginn → Woche 26	5,51 → 4,47	5,53 → 5,43
Änderung seit Therapiebeginn	-1,06	-0,09
Behandlungsunterschied	-0,96 [-1,41; -0,52] [C]	
Körpergewicht (kg)		
Therapiebeginn → Woche 26	89,8 → 91,3	90,0 → 91,6
Änderung seit Therapiebeginn	1,4	1,7
Behandlungsunterschied	-0,2 [-0,7; 0,3]	
Schwere Hypoglykämie [B] **(% der Patienten)**	0,9 %	1,8 %

Die Werte in Woche 26 sowie die Änderungen seit Therapiebeginn wurden mit der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt (angepasste Mittelwerte).
Das 95 % Konfidenzintervall ist in '[ ]' angegeben. Die Differenz zeigt den Unterschied zwischen Lyumjev zur Mahlzeit und Humalog zur Mahlzeit.

[A] Nach Einnahme einer Testmahlzeit.

B Eine schwere Hypoglykämie ist definiert als ein Zustand, in dem der Patient aufgrund einer neurologischen Einschränkung auf die Unterstützung einer anderen Person angewiesen ist.

C Statistisch signifikant zugunsten Lyumjev zur Mahlzeit.

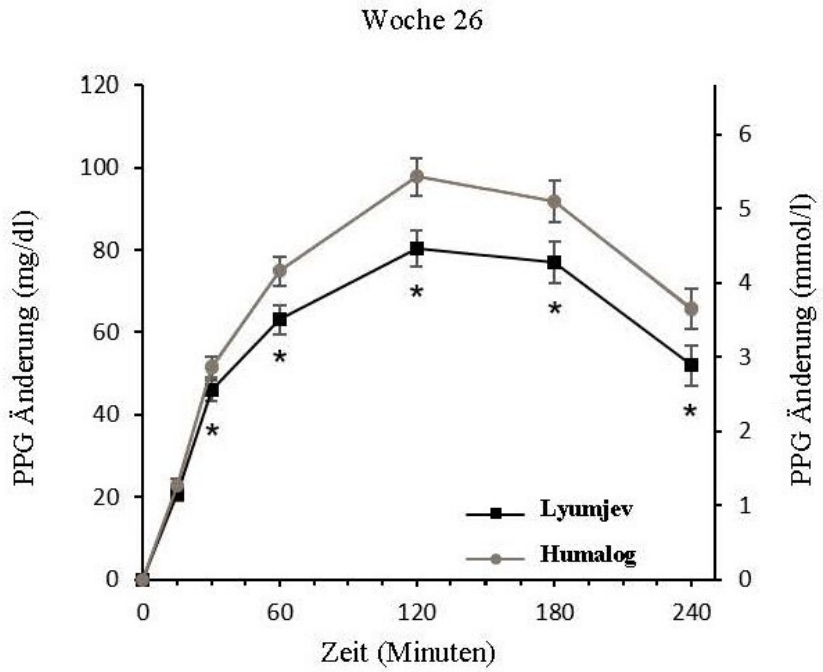


Abbildung 3. Zeitlicher Verlauf der Blutglucoseänderung während eines mixed-meal-Toleranztests in Woche 26 bei Patienten mit Typ 2-Diabetes

PPG = Postprandiale Glucose

Verabreichung von Lyumjev und Humalog zur Mahlzeit

Die Daten sind LSM (Least Square Means = Mittelwerte (geschätzt mit der Methode der kleinsten Quadrate) (SE = Standardfehler), *p < 0,05

Erwachsene mit Typ 1-Diabetes - CSII

PRONTO-Pump war eine 12-wöchige, doppelblinde Cross-over-Studie (2 Perioden mit je 6 Wochen) zur Untersuchung der Kompatibilität und Sicherheit von Lyumjev im Vergleich zu Humalog mit einem externen CSII-System bei Patienten, die ein kontinuierliches Glucosemesssystem während der gesamten Studie trugen. Dabei zeigte sich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Fehlerrate oder -häufigkeit des Infusionssets gab (N = 49).

In der ersten Periode der Cross-over-Studie zeigte Lyumjev eine numerisch größere Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Humalog. Lyumjev erreichte eine Reduktion von
-0,39 % [-4,23 mmol/mol], bei einem Ausgangswert von 6,97 % [52,68 mmol/mol]. Bei Humalog lag die Reduktion bei -0,25 % [-2,78 mmol/mol], bei einem Ausgangswert von 7,17 % [54,89 mmol/mol]. Unter Lyumjev konnte im Vergleich zu Humalog eine statistisch signifikant längere mittlere Zeitspanne der Blutglucosespiegel im Zielbereich von 71 bis 140 mg/dl (3,9 bis 7,8 mmol/l) innerhalb der ersten bzw. der ersten zwei Stunden nach Beginn des Frühstücks erreicht werden.

PRONTO-Pump-2 war eine 16-wöchige, randomisierte (1:1), doppelblinde Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Lyumjev bei 432 Patienten mit Typ 1-Diabetes, die aktuell eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion verwendeten. Die Patienten wurden in dieser verblindeten Studie entweder auf Lyumjev (N = 215) oder Humalog (N = 217) randomisiert. Ein Bolus von Lyumjev- oder Humalog wurde 0 bis 2 Minuten vor der Mahlzeit abgegeben.

In Woche 16 war Lyumjev bei der Senkung des HbA1c-Wertes Humalog nicht unterlegen. Die Senkung des HbA1c-Wertes betrug bei Lymujev -0,06 % [-0,7 mmol/mol] vom Ausgangswert, der 7,56 % [59,1 mmol/mol] betrug. Die Senkung des HbA1c-Wertes betrug bei Humalog
-0,09 % [-1,0 mmol/mol] vom Ausgangswert, der 7,54 % [58.9 mmol/mol] betrug. Der Unterschied der Behandlung betrug 0,02 % [95 % KI: -0,06; 0,11] und 0,3 mmol/mol [95 % KI: -0,6; 1,2], verglichen mit Humalog.

Nach einer standardisierten Testmahlzeit zeigte die Behandlung mit Lyumjev eine statistisch signifikant niedrigere postprandiale Glucose nach einer Stunde und nach zwei Stunden. Der Unterschied der Behandlung betrug -1,34 mmol/l [95 % KI: -2,00, -0,68] bzw.
-1,54 mmol/l [95 % KI: -2,37, -0,72], verglichen mit Humalog.

Besondere Patientengruppen

Ältere
In den beiden 26-wöchigen klinischen Studien (PRONTO-T1D und PRONTO-T2D) waren von 1 116 Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes, die mit Lyumjev behandelt wurden, 187 Patienten (17 %) ≥ 65 Jahre alt und 18 Patienten (2 %) ≥ 75 Jahre alt. Es wurden keine Unterschiede bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

PRONTO-Peds war eine 26-wöchige randomisierte (2:2:1) "treat-to-target"-Studie, welche die Wirksamkeit von Lyumjev bei 716 Patienten mit Typ 1-Diabetes im Alter von 3 bis < 18 Jahren untersuchte. Die Patienten wurden entweder auf verblindetes Lyumjev zur Mahlzeit (N = 280), verblindetes Humalog zur Mahlzeit (N = 298) oder unverblindetes postprandiales Lyumjev (N = 138) randomisiert, jeweils in Kombination mit Basalinsulin (Insulin glargin, Insulin degludec oder Insulin detemir). Lyumjev zur Mahlzeit oder Humalog zur Mahlzeit wurde 0 bis 2 Minuten vor der Mahlzeit injiziert und Lyumjev nach der Mahlzeit wurde innerhalb von 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit injiziert.

Die Insulindosen waren bei Therapiebeginn und nach 26 Wochen in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabelle 4. Ergebnisse der 26 wöchigen PRONTO-Peds-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes

	Lyumjev zur Mahlzeit + Basalinsulin	Humalog zur Mahlzeit + Basalinsulin	Lyumjev nach der Mahlzeit + Basalinsulin
Anzahl der randomisierten Patienten (N)	280	298	138
HbA_{1c} (%) (Mittelwert)			
Therapiebeginn → Woche 26	7,78 → 7,85	7,81 → 7,88	7,77 → 7,86
Änderung seit Therapiebeginn	0,06	0,09	0,07
Behandlungsunterschied	-0,02 [-0,17; 0,13] [A]		-0,02 [-0,20; 0,17] [B]
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Therapiebeginn → Woche 26	61,6 → 62,4	61,8 → 62,6	61,4 → 62,4
Änderung seit Therapiebeginn	0,71	0,94	0,77
Behandlungsunterschied	-0,23 [-1,84; 1,39] [A]		-0,17 [-2,15; 1,81] [B]

Die Werte in Woche 26 sowie die Änderungen seit Therapiebeginn wurden mit der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt (angepasste Mittelwerte).
Das 95 %-Konfidenzintervall ist in „[]" angegeben.

[A] Die Differenz zeigt den Unterschied für Lyumjev zur Mahlzeit und Humalog zur Mahlzeit.
[B] Die Differenz zeigt den Unterschied für Lyumjev nach der Mahlzeit und Humalog zur Mahlzeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lyumjev zeigte im Vergleich zu Humalog nach Injektion eine schnellere Absorption von Insulin lispro und die Expositionsdauer war sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Diabetes kürzer. Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes:

- Nach der Injektion flutet Lyumjev nach ca. 1 Minute im Blutkreislauf an. Damit flutet es im Vergleich zu Humalog 5 Minuten schneller an.
- Die Zeitspanne bis zum Erreichen der halbmaximalen Konzentration war bei Lyumjev 14 Minuten kürzer im Vergleich zu Humalog.
- Nach einer Injektion von Lyumjev war in den ersten 15 Minuten siebenmal mehr Insulin lispro im Blutkreislauf im Vergleich zu Humalog und in den ersten 30 Minuten dreimal mehr.
- Nach der Verabreichung von Lyumjev wurde die maximale Konzentration von Insulin lispro nach 57 Minuten erreicht.
- Nach einer Lyumjev-Injektion war nach 3 Stunden 41 % weniger Insulin lispro im Blutkreislauf im Vergleich zu Humalog.
- Die Dauer der Insulin lispro Exposition war unter Lyumjev 60 Minuten kürzer im Vergleich zu Humalog.
- Die Gesamtexposition (Verhältnis und 95 % CI von 1,03 (0,973; 1,09)) und maximale Konzentration (Verhältnis und 95 % CI von 1,06 (0,97; 1,16)) von Insulin lispro waren bei Lyumjev und Humalog vergleichbar.

Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes betrug die Tag-zu-Tag-Variabilität (Variationskoeffizient [CV %]) von Lyumjev 13 % für die Gesamtexposition an Insulin lispro (AUC, 0 – 10 h) und 23 % für die maximale Konzentration an Insulin lispro (C_{max}). Die absolute Bioverfügbarkeit von Insulin lispro nach subkutaner Verabreichung von Lyumjev in Bauch, Oberarm und Oberschenkel lag bei ca. 65 %. Die beschleunigte Absorption von Insulin lispro bleibt auch ungeachtet der Injektionsstelle erhalten (Bauch, Oberarm und Oberschenkel). Es sind keine Expositionsdaten nach der Injektion in das Gesäß verfügbar.

Die maximale Konzentration und die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Konzentration waren für die Verabreichung in Bauch und Oberarm vergleichbar. Bei Verabreichung in den Oberschenkel war die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Konzentration länger und die maximale Konzentration niedriger.

Die Gesamtexposition und maximale Konzentration von Insulin lispro stieg innerhalb des Bereichs von 7 bis 30 Einheiten mit steigender subkutan verabreichter Dosis von Lyumjev proportional an.

CSII

Bei Verabreichung von Lyumjev an Patienten mit Typ 1-Diabetes mittels CSII beschleunigte sich die Absorption von Insulin lispro.

- Die halbmaximale Konzentration wurde nach 14 Minuten erreicht und damit 9 Minuten schneller im Vergleich zu Humalog.
- Nach der Verabreichung von Lyumjev war in den ersten 30 Minuten 1,5-mal so viel Insulin lispro im Vergleich zu Humalog verfügbar.

Vergleich zwischen Lyumjev® 200 Einheiten/ml und Lyumjev® 100 Einheiten/ml

Die Ergebnisse einer Studie an gesunden Probanden zeigten nach Gabe einer Einzeldosis von je 15 Einheiten, dass Lyumjev 200 Einheiten/ml bioäquivalent zu Lyumjev 100 Einheiten/ml ist. Dies gilt sowohl für die Fläche unter der Kurve (Insulin lispro Serumkonzentration von Zeitpunkt null bis unendlich) als auch für die C_{max}. Nach Verabreichung von Lyumjev 200 Einheiten/ml konnte eine ähnlich beschleunigte Absorption von Insulin lispro ermittelt werden wie bei der Verabreichung von Lyumjev 100 Einheiten/ml. Es ist keine Dosisumrechnung erforderlich, wenn ein Patient von einer Konzentration auf eine andere umgestellt wird.

Verteilung

Das geometrische Mittel (CV %) des Verteilungsvolumens (Vd) von Insulin lispro betrug bei gesunden Probanden 34 l (30 %) bei intravenöser Anwendung von Lyumjev als Bolusinjektion mit einer Einmaldosis von 15 Einheiten.

Elimination

Das geometrische Mittel (CV %) der Insulin lispro-Clearance lag bei 32 l/Stunde (22 %). Nach intravenöser Anwendung von Lyumjev als Bolusinjektion mit einer Einmaldosis von 15 Einheiten lag die mediane Halbwertszeit von Insulin lispro bei gesunden Probanden bei 44 Minuten.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Lyumjev.

Kinder und Jugendliche

Kinder (8 – 11 Jahre) und Jugendliche (12 – 17 Jahre) mit Typ 1 Diabetes, die mehrfach täglich Injektionen (MDI, multiple daily injection) oder eine Pumpentherapie (CSII) erhalten, wurden in einem Cross-over-Studiendesign untersucht, um die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Insulin lispro nach einer 0,2 Einheiten/kg Dosis von Lyumjev und Humalog zu bewerten.

Die Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Lyumjev und Humalog waren bei Kindern und Jugendlichen mit den Beobachtungen bei Erwachsenen insgesamt vergleichbar. Nach einer subkutanen Injektion zeigte sich bei Lyumjev im Vergleich zu Humalog eine beschleunigte Resorption mit einer höheren Insulin lispro Früh-Exposition bei Kindern (8 – 11 Jahre) und Jugendlichen (12 – 17 Jahre) bei einer vergleichbaren Gesamtexposition, maximalen Konzentration und Zeit bis zur maximalen Konzentration. Nach subkutaner Bolusinfusion mittels CSII Therapie gab es bei Kindern und Jugendichen eine Tendenz zu einer beschleunigten Absorption, während die Gesamtexposition, die maximale Konzentration und die Zeit bis zur maximalen Konzentration ähnlich war im Vergleich zu Humalog.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion haben keinen bekannten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Insulin lispro.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinischen Daten zeigen keine besondere Gefährdung für Menschen, basierend auf konventionellen Studien mit Insulin lispro zur pharmakologischen Sicherheit, zur wiederholten Dosistoxizität, zur Genotoxizität, zum karzinogenen Potential, zur Reproduktionstoxizität und zur postexpositionellen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Metacresol (Ph. Eur.)
Natriumcitrat
Treprostinil-Natrium
Zinkoxid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure und Natriumhydroxid (für die pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Insulinen oder Arzneimitteln gemischt werden. Die Ausnahmen sind unter Abschnitt 6.6 aufgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Lyumjev® 100 Einheiten/ml KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen
Lyumjev® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Vor Gebrauch
3 Jahre

Nach erstmaligem Gebrauch
28 Tage

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Vor Gebrauch
2 Jahre

Nach erstmaligem Gebrauch
28 Tage

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Wenn die Durchstechflasche zur intravenösen Anwendung verdünnt wird
Die chemische und physikalische gebrauchsfertige Stabilität wurde unter Lichtschutz für 14 Tage bei 2 – 8 °C und für 20 Stunden bei 20 – 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die gebrauchsfertigen Lagerzeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten, außer die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Gebrauch

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach erstmaligem Gebrauch

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Nicht im Kühlschrank lagern.
Nachdem die Patrone eingelegt wurde, die Pen-Schutzkappe auf dem Pen belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Nicht im Kühlschrank lagern.
Die Pen-Schutzkappe auf dem Pen belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Nicht im Kühlschrank lagern.
Die Pen-Schutzkappe auf dem Pen belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Typ I-Klarglasflaschen, abgedichtet mit Halobutylstopfen und gesichert mit Aluminiumsiegeln.

10 ml Durchstechflasche: Packungen zu 1 oder 2 Durchstechflaschen oder eine Bündelpackung zu 5 (5 Packungen mit je 1) Durchstechflaschen.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Klarglaspatronen vom Typ I, abgedichtet mit Scheibenstopfen, die mit Aluminiumsiegeln und Halobutyl-Kolben gesichert sind.

3 ml Patrone: Packungen zu 2, 5 oder 10 Patronen.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Klarglaspatronen vom Typ I, abgedichtet mit Scheibenstopfen, die mit Aluminiumsiegeln und Halobutyl-Kolben gesichert sind.

Die 3 ml Patronen sind in einem Einwegpen, dem „KwikPen“, montiert.

Das Arzneimittel ist in einem weißen Karton mit dunkelblauen Balken und einer Abbildung des Pens verpackt. Der KwikPen ist taupe (graubraun) und der Dosierknopf ist blau mit erhöhten Seitenrändern.

3 ml KwikPen: Packungen zu 2 oder 5 Fertigpens oder eine Bündelpackung zu 10 (2 Packungen mit je 5) Fertigpens.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Klarglaspatronen vom Typ I, abgedichtet mit Scheibenstopfen, die mit Aluminiumsiegeln und Halobutyl-Kolben gesichert sind.

Die 3 ml Patronen sind in einem Einwegpen, dem „Junior KwikPen", montiert.

Das Arzneimittel ist in einem weißen Karton mit pfirsichfarbenen, hell- und dunkelblauen Streifen sowie der Abbildung des Pens verpackt. Der Junior KwikPen ist taupe (graubraun) und der Dosierknopf ist pfirsichfarben mit erhöhten Rändern am Kopfende und an der Seite.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lyumjev muss klar und farblos sein. Es darf nicht verwendet werden, wenn es milchig oder verfärbt aussieht, oder wenn es Partikel oder Klümpchen enthält.

Lyumjev darf nicht verwendet werden, wenn es gefroren wurde.

Vor jedem Gebrauch muss eine neue Nadel angebracht werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Nadeln werden nicht bereitgestellt.

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Intravenöse Anwendung

Lyumjev 100 Einheiten/ml in einer Durchstechflasche kann auf Konzentrationen von 0,1 bis 1,0 Einheiten/ml mit 5 % Glucose-Injektionslösung oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung zur intravenösen Anwendung verdünnt werden. Die Kompatibilität mit Ethylen-Propylen-Copolymer sowie Polyolefin mit Polyvinylchlorid-Beuteln wurde nachgewiesen.

Es wird empfohlen, das System vor Beginn der Infusion am Patienten zu entlüften.

CSII

Lyumjev 100 Einheiten/ml Durchstechflasche kann nach dem Einfüllen in eine kontinuierliche Insulininfusionspumpe für maximal 9 Tage verwendet werden. Schläuche, welche von innen mit Materialien wie Polyethylen oder Polyolefin ausgekleidet sind, wurden getestet und haben sich als kompatibel für die Pumpenanwendung erwiesen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1422/001
EU/1/20/1422/002
EU/1/20/1422/003
EU/1/20/1422/004
EU/1/20/1422/005
EU/1/20/1422/006
EU/1/20/1422/007
EU/1/20/1422/008
EU/1/20/1422/009
EU/1/20/1422/010
EU/1/20/1422/011
EU/1/20/1422/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. März 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Inhalt	PZN
5 Durchstechflaschen zu je 10 ml	16508462

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Inhalt	PZN
10 Patronen zu je 3 ml	16508433

Lyumjev® 100 Einheiten/ml KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Inhalt	PZN
10 Fertigpens zu je 3 ml	16508350

Lyumjev® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen® Injektionslösung im Fertigpen

Inhalt	PZN
5 Fertigpens zu je 3 ml	16508410

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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