

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humalog® Mix25 100 Einheiten/ml, Injektionssuspension in Patronen  
Humalog® Mix25 100 Einheiten/ml KwikPen, Injektionssuspension in einem Fertigpen  
Humalog® Mix50 100 Einheiten/ml, Injektionssuspension in Patronen  
Humalog® Mix50 100 Einheiten/ml KwikPen, Injektionssuspension in einem Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Humalog Mix 25 besteht zu 25 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75 % aus einer Insulin lispro Protamin Suspension.

Humalog Mix 50 besteht zu 50 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50 % aus einer Insulin lispro Protamin Suspension.

### Patrone

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

### KwikPen

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Weißer Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 kann unmittelbar vor einer Mahlzeit gegeben werden. Falls notwendig kann Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 auch unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden.

Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 darf nur subkutan verabreicht werden. Unter keinen Umständen darf Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 intravenös angewendet werden.

Nach subkutaner Verabreichung von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 wird ein rascher Wirkeintritt und ein frühes Wirkungsmaximum von Humalog beobachtet. Deshalb kann Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten appliziert werden. Die Wirkdauer

des Anteils von Insulin lispro Protamin Suspension in Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 ist ähnlich der von Insulin Basal (NPH).

Wie bei jedem Insulin kann der Wirkungsverlauf intra- und interindividuell unterschiedlich sein. Wie bei allen Insulinpräparaten hängt die Wirkdauer bei Humalog Mix 25 von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab.

### Besondere Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Der Insulinbedarf kann bei bestehender Nierenschädigung vermindert sein.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 bei Kindern unter 12 Jahren darf nur in Betracht gezogen werden, wenn ein Vorteil gegenüber der Verwendung von Normalinsulin zu erwarten ist.

### Art der Anwendung

Die subkutane Anwendung soll in Oberarm, Oberschenkel, Gesäß oder Abdomen erfolgen. Die Injektion sollte immer an verschiedenen Stellen stattfinden, so dass dieselbe Einstichstelle nicht öfter als ca. einmal im Monat verwendet wird, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4. und 4.8).

Bei subkutaner Injektion von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 muss darauf geachtet werden, dass kein Blutgefäß getroffen wird. Nach der Injektion darf die Injektionsstelle nicht massiert werden. Die Patienten müssen auf geeignete Injektionstechniken geschult werden.

### KwikPen

Jeder KwikPen kann 1–60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit während einer einzelnen Injektion abgeben. Die benötigte Dosis wird in Einheiten eingestellt. **Die Anzahl der Einheiten wird im Dosierfenster des Pens angezeigt.**

### 4.3 Gegenanzeigen

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

Hypoglykämie.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten

Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Unter keinen Umständen darf Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 intravenös appliziert werden.

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

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein Insulin eines anderen Herstellers muss unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Marke (Hersteller), Insulintyp (Normal/löslich, Basal [NPH]/Isophan, etc.), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analogen) und/oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. tierisches Insulin) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen.

### Hypoglykämie und Hyperglykämie

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

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

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

### Injektionstechnik

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

### Insulinbedarf und Anpassung der Dosierung

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

Eine Anpassung der Dosierung kann auch bei einer starken körperlichen Belastung des Patienten oder bei einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten notwendig sein.

Körperliche Belastung unmittelbar nach der Mahlzeit kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen.

#### Kombination von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 und Pioglitazon

Unter einer Kombinationstherapie von Pioglitazon und Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet. Besonders waren Patienten betroffen, bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bestand. Sollte die Kombination von Pioglitazon und Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 erwogen werden, ist dies zu beachten. Im Fall einer Kombinationsbehandlung sind bei den Patienten Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme zu überwachen. Pioglitazon muss abgesetzt werden, falls sich die kardiale Symptomatik verschlechtert.

#### Vermeidung von Anwendungsfehlern

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

#### Sonstige Bestandteile

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Der Insulinbedarf kann sich durch Arzneimittel mit hyperglykämischer Wirkung wie z. B. orale Kontrazeptiva, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Danazol oder Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (wie Ritodrin, Salbutamol, Terbutalin) erhöhen.

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

Das Mischen von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 mit anderen Insulinen wurde nicht untersucht.

Die zusätzliche Anwendung weiterer Arzneimittel neben Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 muss mit dem Arzt abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

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

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung jeder Insulinbehandlung ist die Hypoglykämie. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und im Extremfall zum Tod führen. Eine

genaue Häufigkeitsangabe zum Auftreten von Hypoglykämien erfolgt nicht, da das Auftreten einer Hypoglykämie aus dem Zusammenspiel zwischen Insulindosis und anderen Faktoren wie Ernährung und körperlicher Betätigung resultiert.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle unten

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Lokale allergische Reaktionen

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

#### Systemische Allergie

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

#### Ödeme

Im Zusammenhang mit Insulin-Therapie wurde über Ödeme berichtet, insbesondere wenn eine schlechte metabolische Kontrolle

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

durch intensivierte Insulintherapie verbessert wurde.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

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

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

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

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC Code: A10AD04.

Die Hauptwirkung von Insulin lispro ist die Regulierung des Glukosestoffwechsels.

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

Glukoneogenese, die Ketogenese, die Lipolyse, der Proteinkatabolismus und der Aminosäuretransport aus der Zelle vermindert.

Insulin lispro hat einen raschen Wirkungseintritt (ca. 15 Minuten), was eine zeitlich nähere Applikation in Bezug auf die Mahlzeit erlaubt (innerhalb von 15 Minuten vor oder nach der Mahlzeit) als bei Normalinsulin (30–45 Minuten vor der Mahlzeit). Nach subkutaner Verabreichung von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 wird ein rascher Wirkeintritt und ein frühes Wirkungsmaximum von Insulin lispro beobachtet. Humalog BASAL weist ein Wirkprofil auf, das dem von Insulin Basal (NPH) über einen Zeitraum von ca. 15 Stunden weitgehend ähnlich ist.

Bei Typ 1 und bei Typ 2 Diabetikern konnte in klinischen Untersuchungen mit Humalog Mix 25 im Vergleich zu Humaninsulin 30/70 Mischungen eine reduzierte postprandiale Hyperglykämie nachgewiesen werden. In einer klinischen Studie gab es während der Nacht (3 Uhr) einen kleinen Anstieg des Blutglukosespiegels (0,38 mmol).

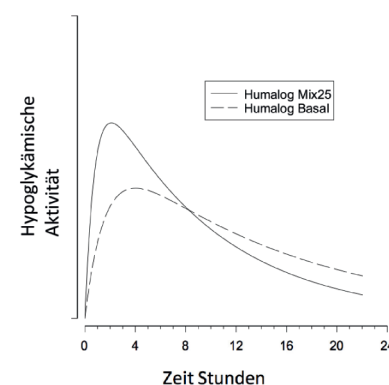
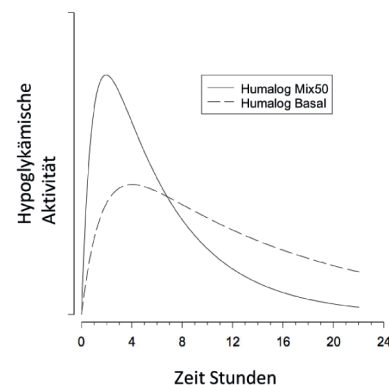
In den folgenden Graphiken werden die pharmakodynamischen Profile von Humalog Mix 25 und BASAL bzw. Humalog Mix 50 und BASAL dargestellt:

Siehe Abbildungen rechts

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

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

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



In zwei 8-monatigen, offenen, randomisierten Crossover-Studien wurden Typ 2 Diabetiker, die entweder Insulin-naiv waren oder schon ein bis zwei Insulininjektionen pro Tag erhielten, je 4 Monate mit Humalog Mix 25 (zweimal täglich plus Metformin) und Insulin glargin (einmal täglich plus Metformin) behandelt. Genaue Informationen enthält die untenstehende Tabelle.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Insulin lispro weist auf eine Substanz hin, die sehr schnell resorbiert wird und Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 30–70 Minuten nach der subkutanen Injektion erzielt. Die Pharmakokinetik von Insulin lispro Protamin Suspension entspricht der eines intermediär wirkenden Insulins wie Insulin Basal (NPH). Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50

|                                                                                                                                | Insulin-naive Patienten<br>n = 78                    | Insulin-vorbehandelte Patienten<br>n = 97            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| mittlere Insulindosis am Endpunkt                                                                                              | 0,63 Einheiten/kg                                    | 0,42 Einheiten/kg                                    |
| Haemoglobin A1c –Reduktion <sup>1</sup>                                                                                        | 1,30 %<br>(Mittelwert bei Behandlungsbeginn = 8,7 %) | 1,00 %<br>(Mittelwert bei Behandlungsbeginn = 8,5 %) |
| Reduktion des Mittelwertes des kombinierten Morgen/Abend postprandialen Blutzuckers (2 Stunden nach der Mahlzeit) <sup>1</sup> | 3,46 mM                                              | 2,48 mM                                              |
| Reduktion des mittleren Nüchternblutzuckers <sup>1</sup>                                                                       | 0,55 mM                                              | 0,65 mM                                              |
| Hypoglykämie-Inzidenz am Endpunkt                                                                                              | 25 %                                                 | 25 %                                                 |
| Gewichtszunahme <sup>2</sup>                                                                                                   | 2,33 kg                                              | 0,96 kg                                              |

<sup>1</sup> Vom Behandlungsbeginn bis zum Ende der Humalog Mix 25 Behandlung

<sup>2</sup> Bei Patienten, die in der ersten Crossover Periode mit Humalog Mix 25 behandelt wurden

spiegeln die individuellen pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Bestandteile wider. Wenn man die klinische Relevanz dieser Kinetiken bedenkt, ist es wohl eher angebracht, die Glukoseutilisationskurve zu studieren (im Abschnitt 5.1 diskutiert).

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Protaminsulfat  
m-Cresol  
Phenol  
Glycerol  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
Zinkoxid  
Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH verwendet worden sein.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Mischen von Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 mit anderen Insulinen wurde nicht untersucht. Ohne Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor erstmaligem Gebrauch

3 Jahre.

Nach erstmaligem Gebrauch / nach Einlegen der Patrone

28 Tage.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren. Nicht starker Hitze oder direktem Sonnenlicht aussetzen.

Vor erstmaligem Gebrauch

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach erstmaligem Gebrauch / nach Einlegen der Patrone

Patrone

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

KwikPen

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone

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

3 ml Patrone: Packungsgrößen zu 5 oder 10 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

KwikPen

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

3 ml KwikPen: Packungsgrößen zu 5 Fertigpens oder Bündelpackung zu 10 (2 Packungen zu 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

Hinweise für die Handhabung

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

Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 soll regelmäßig überprüft und bei Anwesenheit von Klümpchen oder von festen, weißen Teilchen am Boden oder an den Wänden des Behältnisses, die ihm ein "frostiges" Aussehen verleihen, nicht mehr verwendet werden.

Vorbereitung einer Dosierung

Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 Patronen und KwikPens sollen unmittelbar vor Verwendung zwischen den Handflächen 10 × gerollt und 10 × um 180° gedreht werden, um das Insulin bis zu einem ein-

heitlich milchigen oder wolkigen Aussehen zu durchmischen.

Falls das nicht gelingt, muss der Vorgang so lange wiederholt werden, bis der gesamte Inhalt gemischt ist. Die Patronen enthalten ein kleines Glaskügelchen, um das Mischen zu erleichtern.

Es soll nicht zu stark geschüttelt werden, da dies zu einer Schaumbildung führen kann und damit die korrekte Einstellung einer Dosis beeinträchtigen kann.

Patrone

Humalog Mix 25 bzw. Humalog Mix 50 Patronen sollten nur mit wiederverwendbaren Insulin-Pens der Firma Lilly und in keinem anderen wiederverwendbaren Pen verwendet werden, da die Dosierungsgenauigkeit mit anderen Pens nicht gesichert ist.

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

KwikPen

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

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

Injektion einer Dosis

Wenn Sie einen vorgefüllten Fertigpen oder einen wiederverwendbaren Pen verwenden, beachten Sie die detaillierten Anweisungen zur Vorbereitung des Pens und die Injektion der Dosis. Die folgende Anweisung ist allgemein gehalten.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/96/007/008  
5 × 3 ml Humalog Mix 25 Patronen für einen 3 ml Pen.

EU/1/96/007/024  
10 × 3 ml Humalog Mix 25 Patronen für einen 3 ml Pen.

EU/1/96/007/006  
5 × 3 ml Humalog Mix 50 Patronen für einen 3 ml Pen.

EU/1/96/007/025  
10 × 3 ml Humalog Mix 50 Patronen für einen 3 ml Pen.

EU/1/96/007/033  
5 × 3 ml Humalog Mix 25 KwikPens.  
EU/1/96/007/034  
2 × (5 × 3 ml) Humalog Mix 25 KwikPens.

EU/1/96/007/035  
5 × 3 ml Humalog Mix 50 KwikPens.  
EU/1/96/007/036  
2 × (5 × 3 ml) Humalog Mix 50 KwikPens.

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2020

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

## 13. Kontaktadresse in Deutschland

Lilly Deutschland GmbH  
Werner-Reimers-Straße 2–4  
D-61352 Bad Homburg

Medizinische Abteilung:  
Tel.: +49-(0) 6172 273 2222

## 11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

## 12. Packungsgrößen

**HUMALOG® Mix 25 100 Einheiten/ml,  
Injektionslösung in Patrone (3,0 ml)**

**N 1** 5 Patronen zu 3,0 ml

**N 2** 10 Patronen zu 3,0 ml

Klinikpackung

**HUMALOG® Mix 50 100 Einheiten/ml,  
Injektionslösung in Patrone (3,0 ml)**

**N 1** 5 Patronen zu 3,0 ml

**N 2** 10 Patronen zu 3,0 ml

Klinikpackung

**HUMALOG® Mix 25 KwikPen 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen**

**N 1** 5 Fertigpens zu 3,0 ml

**N 2** 10 Fertigpens zu 3,0 ml

Klinikpackung

**HUMALOG® Mix 50 KwikPen 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen**

**N 1** 5 Fertigpens zu 3,0 ml

**N 2** 10 Fertigpens zu 3,0 ml

Klinikpackung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt