



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen*  
*Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen*  
*Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension*  
*Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 ist eine weiße, sterile Suspension.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 100 U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300 U Insulin lispro.

Liprolog® Mix25 besteht zu 25 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75 % aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.

Liprolog® Mix50 besteht zu 50 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50 % aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glucosehaushaltes benötigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 kann unmittelbar vor einer Mahlzeit gegeben werden. Falls notwendig kann Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 auch unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden.

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 darf nur subkutan verabreicht werden. Unter keinen Umständen darf Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 intravenös angewendet werden.

Die subkutane Anwendung soll in Oberarm, Oberschenkel, Gesäß oder Abdomen erfolgen. Die Injektion soll immer an verschiedenen Stellen stattfinden, so dass dieselbe Einstichstelle nicht öfter als ca. einmal im Monat verwendet wird.

Bei subkutaner Injektion von Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 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.

Nach subkutaner Verabreichung von Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 wird ein rascher Wirkeintritt und ein frühes Wirkungsmaximum von Liprolog® beobachtet. Deshalb kann Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten appliziert werden. Die Wirkdauer des Anteils von Insulin lispro Protaminsuspension (Basal) in Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 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 Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil
- Hypoglykämie

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 darf auf keinen Fall intravenös appliziert werden.

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, Basal [NPH], Long etc.), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analogon) und/oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. tierisches Insulin) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen.

Bestimmte Umstände wie lange Diabetes-Dauer, intensivte 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 Anwendung von zu niedrigen Dosen oder das Abbrechen der Behandlung, vor allem bei Insulin-abhängigen Diabetikern, kann zu einer Hyperglykämie und diabetischen Ketoazidose führen; solche Umstände können möglicherweise tödlich enden.

Der Insulinbedarf kann bei bestehender Nierenschädigung vermindert sein. 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.

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

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

Eine Anwendung von Insulin lispro bei Kindern unter 12 Jahren darf nur in Betracht gezogen werden, wenn ein Vorteil gegenüber der Verwendung von Normalinsulin zu erwarten ist.

Kombination von Liprolog 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 Liprolog® 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.

### Hinweise für die Handhabung

**Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**  
**Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

Um die mögliche Übertragung von Krankheiten zu vermeiden, darf jede Patrone nur von einem Patienten angewendet werden, auch wenn die Nadel des Injektionsgeräts gewechselt wurde.

**Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**  
**Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

Um die mögliche Übertragung von Krankheiten zu vermeiden, darf jeder Fertigpen, auch wenn die Nadel gewechselt wurde, nur von einem Patienten angewendet werden.

### 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 Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 mit anderen Insulinen wurde nicht untersucht.

Die zusätzliche Anwendung weiterer Arzneimittel neben Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 muss mit dem Arzt abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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.

Lokale allergische Reaktionen kommen bei Patienten häufig vor (1/100 bis 1/10). Hautrötungen, Schwellungen oder Juckreiz kön-

nen 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. Eine systemische Allergie ist selten (1/10.000 bis 1/1.000), aber potentiell gefährlicher und stellt eine generalisierte Insulinallergie dar. Sie kann Hautausschlag am ganzen Körper, Kurzatmigkeit, keuchenden Atem, Blutdruckabfall, schnellen Puls oder Schwinden hervorrufen. Schwere generalisierte allergische Reaktionen können lebensbedrohlich sein.

An der Injektionsstelle kann gelegentlich eine Lipodystrophie auftreten (1/1.000 bis 1/100). Im Zusammenhang mit Insulin-Therapie wurde über Ödeme berichtet, insbesondere wenn eine schlechte metabolische Kontrolle 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

Eine Hypoglykämie kann einhergehen mit Teilnahmslosigkeit, Verwirrung, Herzklopfen, Kopfschmerz, Schwitzen und Erbrechen.

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

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

Befindet sich der Patient im Koma, soll Glucagon intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Ist kein Glucagon verfügbar oder spricht der Patient nicht auf Glucagon an, muss eine Glucoselösung 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:

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon).

ATC Code: A10A D04

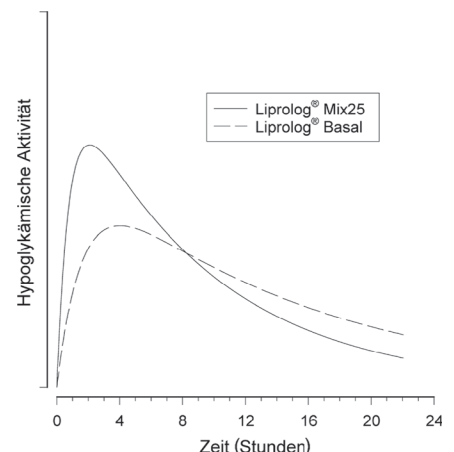
Die Hauptwirkung von Insulin lispro ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels.

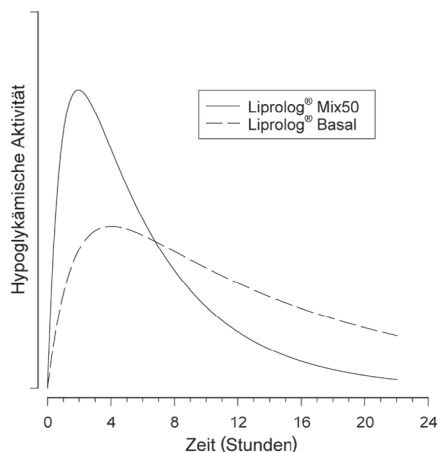
Außerdem haben Insuline zahlreiche anabole und anti-katabole Wirkungen in zahlreichen verschiedenen Geweben. Im Muskelgewebe bedeutet dies eine Steigerung der Glykogen-, Fettsäure-, Glycerol- und Proteinsynthese und der Aminosäureaufnahme; gleichzeitig werden die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, die 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 Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 wird ein rascher Wirkeintritt und ein frühes Wirkungsmaximum von Insulin lispro beobachtet. Liprolog® 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 Liprolog® Mix25 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 Blutglucosespiegels (0,38 mmol).

In den folgenden Graphiken wird das pharmakodynamische Profil von Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 und Liprolog® Basal dargestellt:





Die obigen Graphiken (siehe auch Graphik auf Seite 2) zeigen die relative Glucosemenge, die notwendig ist, um den Blutglucosespiegel des Probanden nahe den Nüchternwerten zu halten, aufgetragen gegen die Zeit. Sie ist ein Maß für die Wirkung dieser Insuline auf den Glucosestoffwechsel über einen bestimmten Zeitraum.

Die glucodynamische Reaktion auf Insulin lispro wird von einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Glucodynamische Unterschiede zwischen Insulin lispro und löslichem Humaninsulin, 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 Cross-over-Studien wurden Typ-2-Diabetiker, die entweder Insulin-naiv waren oder schon ein bis zwei Insulininjektionen pro Tag erhielten, je 4 Monate mit Liprolog® Mix25 (zweimal täglich plus Metformin) und Insulin glargin (einmal täglich plus Metformin) behandelt. Genaue Informationen enthält die unten stehende 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 Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 spiegeln die individuellen pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Bestandteile wieder. Wenn man die klinische Relevanz dieser Kinetiken bedenkt, ist es wohl eher angebracht, die Glucoseutilisationskurve zu studieren (im Abschnitt 5.1 diskutiert).

Die schnellere Absorption von Insulin lispro im Vergleich zu löslichem Humaninsulin 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 löslichem Insulin bestehen und zeigen sich unabhängig von der Nierenfunktion. Die schnellere Absorption und Elimination von Insulin lispro im Vergleich zu löslichem Humaninsulin 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 wachsenden 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 Fertilitäts Einschränkungen, Embryotoxizität oder Teratogenität.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**  
**Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**  
 Protaminsulfat  
 m-Cresol (1,76 mg/ml)

Phenol (0,80 mg/ml)  
 Glycerol  
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
 Zinkoxid  
 Wasser für Injektionszwecke  
 Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 verwendet werden.

### **Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen** **Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

Protaminsulfat  
 m-Cresol (2,20 mg/ml)  
 Phenol (1,00 mg/ml)  
 Glycerol  
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
 Zinkoxid  
 Wasser für Injektionszwecke  
 Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 verwendet werden.

## 6.2 Inkompatibilitäten

Das Mischen von Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 mit anderen Insulinen wurde nicht untersucht. Ohne Kompatibilitätsstudien dürfen diese Arzneimittel nicht mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

### **Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen** **Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

#### Unbenutzte Patronen

3 Jahre

#### Nach Einlegen der Patrone

28 Tage

### **Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension** **Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

#### Unbenutzte Fertiggins

3 Jahre

#### Nach erstmaligem Gebrauch

28 Tage

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

### **Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen** **Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

#### Unbenutzte Patronen

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren. Nicht starker Hitze oder direktem Sonnenlicht aussetzen.

#### Nach Einlegen der Patrone

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

### **Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension** **Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

#### Unbenutzte Fertiggins

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren. Nicht starker Hitze oder direktem Sonnenlicht aussetzen.

	Insulin-naive Patienten n = 78	Insulin-vorbehandelte Patienten n = 97
mittlere Insulindosis am Endpunkt	0,63 E/kg	0,42 E/kg
Haemoglobin A <sub>1c</sub> -Reduktion <sup>1</sup>	1,30 % (Mittelwert bei Behandlungsbeginn = 8,7 %)	1,00 % (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 Liprolog® Mix25 Behandlung

<sup>2</sup> Bei Patienten, die in der ersten Cross-over-Periode mit Liprolog® Mix25 behandelt wurden



# Liprolog® Mix25/- Mix50


**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

## Nach erstmaligem Gebrauch

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

#### **Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

#### **Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

Die Suspension befindet sich in Typ I Klar-glaspatronen, die mit Halobutylscheiben-stopfen und Patronenkolben verschlossen sind. Dimeticon- oder Silikonemulsionen können verwendet werden, um den Kolben der Pa-trone und/oder die Glaspatrone zu behan-deln.

5 × 3 ml Liprolog® Mix25 Patronen für einen 3 ml Pen

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix25 Patronen für einen 3 ml Pen

5 × 3 ml Liprolog® Mix50 Patronen für einen 3 ml Pen

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix50 Patronen für einen 3 ml Pen

#### **Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

#### **Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

Die Suspension befindet sich in Typ I Klar-glaspatronen, die mit Halobutylscheiben-stopfen und Patronenkolben verschlossen sind und mit Aluminiumkappen gesichert sind. Dimeticon- oder Silikonemulsionen können verwendet werden, um den Kolben der Pa-trone und/oder die Glaspatrone zu behan-deln. Die Patronen sind in einem Fertigpen namens „KwikPen“ montiert. Nadeln werden nicht bereitgestellt.

5 × 3 ml Liprolog® Mix25 KwikPens

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix25 KwikPens

5 × 3 ml Liprolog® Mix50 KwikPens

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix50 KwikPens

Es sind möglicherweise nicht alle Packungs-größen erhältlich.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-material ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **Hinweise für die Handhabung**

#### **Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

#### **Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

Um die mögliche Übertragung von Krank-heiten zu vermeiden, darf jede Patrone nur von einem Patienten angewendet werden, auch wenn die Nadel des Injektionsgeräts gewechselt wurde.

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 Pa-tronen müssen mit einem CE zertifizierten Pen entsprechend den vom Pen-Hersteller beigelegten Instruktionen verwendet wer-den.

#### a) Vorbereitung einer Dosierung

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 Pa-tronen sollen unmittelbar vor Verwendung zwischen den Handflächen 10 × gerollt und 10 × um 180 ° gedreht werden, um das Insulin bis zu einem einheitlich 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 geschüt-telt werden, da dies zu einer Schaumbildung führen kann und damit die korrekte Einstel-lung einer Dosis beeinträchtigen kann.

Die Patronen sollen regelmäßig überprüft und bei Anwesenheit von Klümpchen oder von festen, weißen Teilchen am Boden oder an den Wänden der Patrone, die ihr ein „frostiges“ Aussehen verleihen, nicht mehr verwendet werden.

Liprolog® Mix25 bzw. Liprolog® Mix50 Pa-tronen sind nicht zum Mischen mit anderen Insulinen in der Patrone ausgelegt. Die Pa-tronen können nicht noch einmal befüllt werden.

Die folgende Beschreibung ist allgemein gehalten. Die Herstellerinstruktionen für den jeweiligen Pen müssen hinsichtlich des Ein-legens der Patrone, des Aufsetzens der Nadel und der Verabreichung der Insulinin-jektion befolgt werden.

#### b) Injektion einer Dosis

1. Waschen Sie Ihre Hände.

2. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus.

3. Reinigen Sie die Haut gemäß den In-struktionen.

4. Nehmen Sie die Schutzkappe von der Nadel ab.

5. Stabilisieren Sie die Haut, indem Sie sie spannen oder eine größere Fläche zu-sammendrücken. Führen Sie die Nadel gemäß den Instruktionen ein.

6. Drücken Sie den Knopf.

7. Ziehen Sie die Nadel heraus und üben Sie auf die Injektionsstelle für ein paar Sekunden leichten Druck aus. Reiben Sie die Stelle nicht.

8. Schrauben Sie die Nadel mit Hilfe der Schutzkappe ab und entsorgen Sie sie sicher.

9. Die Injektionsstelle sollte immer wieder gewechselt werden, so dass dieselbe Stelle nicht öfter als ca. einmal im Monat benutzt wird.

#### **Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

#### **Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

Um die mögliche Übertragung von Krank-heiten zu vermeiden, darf jeder Fertigpen, auch wenn die Nadel gewechselt wurde, nur von einem Patienten angewendet wer-den.

Der KwikPen soll unmittelbar vor Verwen-dung zwischen den Handflächen 10 × ge-rollt und 10 × um 180 ° gedreht werden, um das Insulin bis zu einem einheitlich milchigen oder wolkigen Aussehen zu durchmi-schen. Falls das nicht gelingt, muss der Vorgang so lange wiederholt werden, bis

der gesamte Inhalt gemischt ist. Die Patro-nen enthalten ein kleines Kügelchen, um das Mischen zu erleichtern. Es soll nicht zu stark geschüttelt werden, da dies zu einer Schaum-bildung führen kann und damit die korrekte Einstellung einer Dosis beeinträchtigen kann.

Die Patronen sollen regelmäßig überprüft und bei Anwesenheit von Klümpchen oder von festen, weißen Teilchen am Boden oder an den Wänden der Patrone, die ihr ein „frostiges“ Aussehen verleihen, nicht mehr verwendet werden.

#### Handhabung des Fertigpens

Vor Gebrauch des KwikPens muss die Be-dienungsanleitung sorgfältig gelesen wer-den. Die Bedienungsanleitung ist Teil der Gebrauchsinformation. Der KwikPen ist ge-mäß den Vorschriften der Bedienungsan-leitung zu benutzen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Niederlande

### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

#### **Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

EU/1/01/195/003

5 × 3 ml Liprolog® Mix25 Patronen für einen 3 ml Pen

EU/1/01/195/011

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix25 Patronen für einen 3 ml Pen

#### **Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-suspension in Patronen**

EU/1/01/195/004

5 × 3 ml Liprolog® Mix50 Patronen für einen 3 ml Pen

EU/1/01/195/012

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix50 Patronen für einen 3 ml Pen

#### **Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

EU/1/01/195/018

5 × 3 ml Liprolog® Mix25 KwikPens

EU/1/01/195/019

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix25 KwikPens

#### **Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen, Injektionssuspension**

EU/1/01/195/020

5 × 3 ml Liprolog® Mix50 KwikPens

EU/1/01/195/021

2 × (5 × 3 ml) Liprolog® Mix50 KwikPens

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

1. August 2001

Datum der Verlängerung der Zulassung:

1. August 2006

### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016


**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/  
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN**
**Liprolog® Mix25 100 E/ml, Injektions-  
suspension in Patronen**

5 Patronen zu 3,0 ml

10 Patronen zu 3,0 ml

**Liprolog® Mix50 100 E/ml, Injektions-  
suspension in Patronen**

5 Patronen zu 3,0 ml

10 Patronen zu 3,0 ml

**Liprolog® Mix25 100 E/ml KwikPen,  
Injektionssuspension**

5 KwikPens zu 3,0 ml

10 KwikPens zu 3,0 ml

**Liprolog® Mix50 100 E/ml KwikPen,  
Injektionssuspension**

5 KwikPens zu 3,0 ml

10 KwikPens zu 3,0 ml

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

BERLIN-CHEMIE AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Telefon: (030) 67 07 - 0 (Zentrale)

Telefax: (030) 67 07 - 21 20

[www.berlin-chemie.de](http://www.berlin-chemie.de)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt