

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Lyumjev[®], 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u ulošku

INN: insulin lispro

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 100 jedinica insulina lispro* (što odgovara 3,5 mg).

Jedan uložak sadrži 300 jedinica insulina lispro u 3 mL rastvora.

*proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na *E. Coli*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u ulošku.

Bistar, bezbojan, vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija odraslih osoba koje imaju dijabetes melitus.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Lyumjev je insulin koji se uzima uz obrok, a primenjuje se supkutanom injekcijom 0–2 minuta pre početka obroka, uz mogućnost primene do 20 minuta nakon početka obroka (videti odeljak 5.1).

Lek Lyumjev 100 jedinica/mL pogodan je za primenu kontinuiranom supkutanom infuzijom insulina (engl. *Continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) (videti Sažetak karakteristika leka Lyumjev, 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u bočici), a koristi se i kao bolusni i kao bazalni insulin.

Pri određivanju početne doze potrebno je uzeti u obzir tip dijabetesa, telesnu masu pacijenta i koncentracije šećera u krvi.

Brz početak dejstva mora biti uzet u obzir prilikom propisivanja leka Lyumjev (videti odeljak 5.1). Kontinuirano prilagođavanje doze leka Lyumjev mora se zasnivati na metaboličkim potrebama

pacijenta, rezultatima praćenja koncentracije glukoze u krvi, a u cilju glikemijske kontrole. Radi smanjenja rizika od hipoglikemije ili hiperglikemije možda će biti potrebno prilagođavanje doze kod prelaska pacijenta sa nekog drugog insulina, promena u fizičkoj aktivnosti, promena istovremeno primenjenih lekova, promena navika u ishrani (tj. količine i vrste hrane, rasporeda obroka), promene funkcija bubrega ili jetre ili tokom akutne bolesti (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Prelazak sa drugog insulina koji se primenjuje uz obrok

Ako pacijent prelazi sa nekog drugog insulina koji se primenjuje uz obrok na lek Lyumjev, prelazak se može sprovesti prema principu „jedinica za jedinicu“. Potentnost insulinskih analoga, uključujući lek Lyumjev, izražava se u jedinicama. Jedna (1) jedinica leka Lyumjev odgovara 1 internacionalnoj jedinici (i.j.) humanog insulina ili 1 jedinici drugih brzodelujućih insulinskih analoga.

Propuštene doze

Pacijenti koji zaborave dozu uz obrok treba da prate koncentraciju glukoze u krvi kako bi utvrdili da li im je potrebna doza insulina, i da nastave sa primenom leka prema uobičajenom rasporedu uz sledeći obrok.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Bezbednost i efikasnost leka Lyumjev utvrđene su kod starijih pacijenata starosti od 65 do 75 godina. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze i individualno prilagođavanje doze insulina (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2). Iskustvo sa lečenjem pacijenata starosti od ≥ 75 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebe za insulinom mogu biti smanjene u slučaju oštećenja funkcije bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba pojačano pratiti koncentraciju glukoze i individualno prilagoditi dozu leka.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre potrebe za insulinom mogu biti smanjene zbog smanjene sposobnosti glukoneogeneze i slabije razgradnje insulina. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre treba pojačano pratiti koncentracije glukoze i individualno prilagoditi dozu leka.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Lyumjev kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina još uvek nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primene

Pre početka lečenja lekom Lyumjev pacijente treba naučiti pravilnoj upotrebi i tehnici ubrizgavanja. Pacijentima treba reći da:

- Pre primene leka uvek provere nalepnicu na insulinu.
- Pre primene vizuelno pregledaju lek Lyumjev i bace ga ako primete da sadrži čestice ili da je promenio boju.
- Uvek rotiraju mesto injekcije ili infuzije unutar istog područja kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kutane amiloidoze (videti odeljke 4.4 i 4.8).
- Sa sobom nose rezervni ili alternativni pribor za primenu u slučaju da se njihov sistem primene leka pokvari.

Supkutana injekcija

Lek Lyumjev treba primeniti supkutanom injekcijom u abdomen, nadlakticu, butinu ili glutealnu regiju (videti odeljak 5.2).

Lek Lyumjev generalno treba primenjivati u kombinaciji sa insulinom srednje dugog ili dugog dejstva. Ako se primenjuje istovremeno sa drugim insulinom, potrebno je odabrati drugo mesto ubrizgavanja.

Treba pripaziti da se prilikom ubrizgavanja leka iglom ne uđe u krvni sud.

Pribore za primenu treba baciti ako bilo koji deo izgleda slomljeno ili oštećeno.

Nakon svakog ubrizgavanja upotrebljenu iglu treba baciti.

Lyumjev ulošci

Lyumjev u ulošcima prikladan je samo za supkutane injekcije penom za višekratnu upotrebu koji proizvodi Eli Lilly.

Lyumjev ulošci se ne smeju koristiti ni sa jednim drugim penom za višekratnu upotrebu jer nije utvrđena preciznost doziranja kod upotrebe drugih penova.

Za stavljanje uloška, pričvršćivanje igle i davanje injekcije insulina moraju se slediti uputstva koja su priložena uz svaki pojedinačni pen.

Kako bi se sprečio mogući prenos bolesti, isti uložak sme koristiti samo jedan pacijent, čak iako se zameni igla na priboru za primenu.

4.3. Kontraindikacije

Hipoglikemija.

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, ime i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je najčešće neželjeno dejstvo insulinske terapije. Vreme nastanka hipoglikemije obično odražava vremenski profil delovanja primenjenih formulacija insulina. Zbog bržeg nastanka delovanja leka Lyumjev hipoglikemija može nastupiti ranije nakon injekcije/infuzije tog leka nego nakon primene drugih insulina koji se uzimaju uz obrok (videti odeljak 5.1).

Hipoglikemija može nastupiti iznenada, a njeni simptomi se mogu razlikovati od osobe do osobe ili menjati tokom vremena kod iste osobe. Teška hipoglikemija može uzrokovati konvulzije, dovesti do gubitka svesti i biti opasna po život, ili smrtonosna. Osećaj nastupanja simptoma hipoglikemije može biti slabije izražen kod pacijenata koji dugo boluju od šećerne bolesti.

Hiperglikemija

Primena neodgovarajućih doza ili prekid lečenja mogu izazvati hiperglikemiju i dijabetičnu ketoacidozu, stanja koja mogu biti opasna po život.

Pacijente treba naučiti kako da prepoznaju znakove i simptome ketoacidoze i uputiti ih da u slučaju sumnje na ketoacidozu odmah potraže pomoć.

Tehnika ubrizgavanja

Pacijente treba uputiti da neprekidno rotiraju mesto ubrizgavanja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na mestima na kojima su se javile te reakcije postoji potencijalni rizik od odložene resorpcije insulina i pogoršanja kontrole glikemije nakon primene injekcija insulina. Zabeleženo je da iznenadna promena mesta injekcije i primena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promene mesta ubrizgavanja preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi, a može se razmotriti i prilagođavanje doze antidijabetika.

Potrebe za insulinom i prilagođavanje doze

Promene insulina i njegove koncentracije, proizvođača, vrste ili načina primene mogu da utiču na kontrolu glikemije i pacijenta učiniti podložnijim hipoglikemiji ili hiperglikemiji. Te promene treba sprovoditi uz oprez i pod strogim medicinskim nadzorom, uz češće praćenje koncentracije glukoze. Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 možda će biti potrebno prilagođavanje doze istovremeno primenjenih antidijabetika (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre treba pojačano pratiti koncentraciju glukoze i individualno prilagoditi dozu leka (videti odeljak 4.2).

Potrebe za insulinom mogu se povećati tokom bolesti ili emocionalnih tegoba.

Prilagođavanje doze može biti potrebno i ako pacijent pojača fizičku aktivnost ili promeni uobičajenu ishranu. Vežbanje neposredno nakon obroka može povećati rizik od hipoglikemije.

Hiperglikemija i ketoacidoza usled kvara insulinske pumpe

Kvar insulinske pumpe ili kompleta za infuziju insulina može dovesti do brzog razvoja hiperglikemije i ketoacidoze. Neophodno je brzo prepoznati i korigovati uzrok hiperglikemije ili ketoze. U međuvremenu će možda biti potrebne supkutane injekcije leka Lyumjev.

Tiazolidindioni (TZD) u kombinaciji sa insulinom

TZD-i mogu uzrokovati dozno povezano zadržavanje tečnosti, naročito kada se uzimaju u kombinaciji sa insulinom. Zadržavanje tečnosti može uzrokovati ili pogoršati insuficijenciju srca. Pacijente koji uzimaju insulin i TZD treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma srčane insuficijencije. Ako dođe do srčane insuficijencije, treba razmotriti prekid primene TZD-a.

Preosetljivost i alergijske reakcije

Kod primene insulinskih preparata, uključujući lek Lyumjev, mogu da se jave ozbiljne, po život opasne, generalizovane alergijske reakcije, uključujući anafilaksu. Ako dođe do reakcija preosetljivosti, treba prekinuti primenu leka Lyumjev.

Greške u doziranju

Pacijenti sa oštećenjem vida ne smeju primenjivati lek Lyumjev bez pomoći osobe obučene za njegovu primenu.

Kako bi se izbegle greške u doziranju zbog zamene leka Lyumjev i drugih insulina, pacijenti treba uvek da provere nalepnicu na insulinu pre svake injekcije.

Pacijenti treba uvek da upotrebe novu iglu za svako ubrizgavanje kako bi sprečili infekcije i začepljenje igle. Ako je igla začepljena, treba je zameniti novom iglom.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je “bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeće supstance mogu smanjiti potrebu pacijenta za insulinom: antidijabetici (oralni ili za ubrizgavanje), salicilati, sulfonamidi, neki antidepresivi (inhibitori monoaminoooksidaze [MAO inhibitori], selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina), inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori receptora za angiotenzin II ili analozi somatostatina.

Sledeće supstance mogu da povećaju potrebe za insulinom: oralni kontraceptivi, kortikosteroidi, hormoni štitaste žlezde, danazol, simpatomimetici, diuretici ili hormon rasta.

Alkohol može da pojača ili oslabi uticaj leka Lyumjev na snižavanje koncentracije glukoze u krvi. Konzumiranje velikih količina etanola istovremeno sa primenom insulina može dovesti do teške hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu da sakriju znakove i simptome hipoglikemije.

TZD-i mogu uzrokovati dozno-zavisno zadržavanje tečnosti, posebno kada se uzimaju u kombinaciji sa insulinom, i tako pogoršati srčanu insuficijenciju (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka dobijenih kod trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuje da insulin lispro ne uzrokuje malformacije i da nema toksičan uticaj na fetus/novorodenče. Lek Lyumjev se može primenjivati tokom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Od suštinskog značaja je da trudnica koja prima insulin (insulin-zavisni ili gestacioni dijabetes) bude pod adekvatnom kontrolom tokom trudnoće. Potrebe za insulinom obično se smanjuju tokom prvog trimestra, a povećavaju u drugom i trećem trimestru trudnoće. Nakon porođaja potrebe za insulinom obično se brzo vraćaju na vrednosti pre trudnoće. Pacijentkinjama sa dijabetesom treba reći da obaveste lekara ako su trudne ili planiraju trudnoću. Kod trudnica sa dijabetesom neophodno je strogo kontrolisati koncentraciju glukoze.

Dojenje

Lek Lyumjev se može primenjivati tokom dojenja. Dojiljama sa dijabetesom možda će biti potrebno prilagođavanje doze insulina, ishrane ili oboje.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama insulin lispro nije uzrokovao poremećaj plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Hipoglikemija može oslabiti sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje. To može da predstavlja rizik u situacijama u kojima su takve sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama).

Pacijente treba upozoriti da preduzmu potrebne mere predostrožnosti, kako bi izbegli hipoglikemiju tokom vožnje. To je posebno važno kod pacijenata kod kojih je svesnost nastupanja upozoravajućih znakova hipoglikemije smanjena ili izostaje kao i kod pacijenata sa čestim epizodama hipoglikemije. U takvim slučajevima treba proceniti da li je preporučljivo upravljati vozilima.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena reakcija tokom lečenja je hipoglikemija (veoma često) (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.9).

U sledećoj tabeli neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i prema opadajućoj učestalosti pojavljivanja: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

Tabela 1: Neželjene reakcije

| MedDRA klasifikacija organskih sistema | Veoma često | Često | Povremeno | Nepoznata učestalost |
|--|---|---|------------------------------------|----------------------|
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Hipoglikemija | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | Lipodistrofija Osip Pruritus | Kožna amiloidoza |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Reakcije na mestu infuzije ^a | Reakcije na mestu ubrizgavanja ^b Alergijske reakcije ^c | Edem | |

^aPrijavljeno u studiji PRONTO-Pump-2

^bPrijavljeno u studijama PRONTO-T1D i PRONTO-T2D

^cVideti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstva

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipoglikemija

Hipoglikemija je najčešće primećena neželjena reakcija kod pacijenata koji primaju insulin. U kliničkim ispitivanjima faze 3 trajanja 26 nedelja, incidenca ozbiljne hipoglikemije iznosila je 5,5% kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1, i 0,9% kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 (videti Tabele 2 i 3).

Simptomi hipoglikemije obično se javljaju iznenada. Mogu da uključuju bezvoljnost, konfuziju, palpitacije, znojenje, povraćanje i glavobolju.

Ni u jednom od ispitivanja nije bilo klinički značajnih razlika u učestalosti hipoglikemije kod primene leka Lyumjev ili komparatora (drugi lek koji sadrži insulin lispro). U ispitivanjima u kojima su se lek Lyumjev i komparator primenjivali u različito vreme u odnosu na obroke nije bilo klinički značajnih razlika učestalosti hipoglikemije.

Zbog bržeg nastupanja delovanja leka Lyumjev hipoglikemija može nastupiti ranije nakon injekcije tog leka nego nakon primene drugih insulina koji se uzimaju uz obrok.

Alergijske reakcije

Kod primene bilo kog insulina, uključujući lek Lyumjev, mogu se javiti ozbiljne, po život opasne, generalizovane alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, generalizovane kožne reakcije, angioedem, bronhospazam, hipotenziju i šok.

Reakcije na mestu injekcije / infuzije

Kao i kod drugih insulinskih terapija, kod pacijenata se mogu javiti osip, crvenilo, upala, bol, modrice ili svrab na mestu primene injekcije ili infuzije leka Lyumjev.

U studijama PRONTO-T1D i PRONTO-T2D (primena višestrukih dnevnih injekcija) reakcije na mestu injekcije su se javile kod 2,7% pacijenata na terapiji lekom Lyumjev. Ove reakcije su obično bile blage i po pravilu su se povlačile tokom nastavka lečenja. Od ukupno 1116 pacijenata lečenih lekom Lyumjev, 1 terapija je prekinuta zbog reakcija na mestu injekcije (< 0,1%).

U studiji PRONTO-Pump-2, reakcije na mestu infuzije bile su prijavljene kod 38% pacijenata lečenih lekom Lyumjev. Ti događaji su većinom bili blagi. Od ukupno 215 pacijenata lečenih lekom Lyumjev, bilo je 7 prekida terapija zbog reakcija na mestu infuzije (3,3%).

Imunogenost

Primena insulina može uzrokovati stvaranje antitela na insulin. Prisustvo antitela na lek nije imalo klinički značajnog uticaja na farmakokinetiku, efikasnost ni bezbednost leka Lyumjev.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Na mestu primene može doći do lipodistrofije i kožne amiloidoze koja može odložiti lokalnu resorpciju insulina. Kontinuirana rotacija mesta ubrizgavanja unutar preporučenih injekcionih zona može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (videti odeljak 4.4).

Edem

Kod primene insulinske terapije prijavljeni su slučajevi edema, naročito ako se prethodno loša metabolička kontrola poboljšala intenziviranjem insulinske terapije.

Posebne populacije

Rezultati kliničkih ispitivanja insulina lispro generalno ne ukazuju ni na kakve razlike u učestalosti, vrsti i težini neželjenih reakcija uočenih kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji. Podaci o bezbednosti primene kod vrlo starih pacijenata (≥ 75 godina) ili pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre su ograničeni (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Predoziranje izaziva hipoglikemiju praćenu simptomima koji uključuju bezvoljnost, konfuziju, palpitacije, znojenje, povraćanje i glavobolju.

Hipoglikemija se može javiti kao posledica prevelike količine insulina lispro u odnosu na unos hrane, potrošnju energije ili i jedno i drugo. Blage epizode hipoglikemije obično se mogu lečiti oralnom primenom glukoze. Teže epizode praćene komom, konvulzijama ili neurološkim poremećajima mogu se lečiti glukagonom ili intravenskom primenom koncentrovane glukoze. Možda će biti potrebno održavati unos ugljenih hidrata i nadgledati pacijenta, jer se nakon prividnog kliničkog poboljšanja hipoglikemija može ponovno javiti. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze leka, rasporeda obroka ili fizičke aktivnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); insulini i analozi, parenteralni, brzog dejstva

ATC šifra: A10AB04

Mehanizam dejstva

Primarno delovanje leka Lyumjev je regulacija metabolizma glukoze. Insulini, uključujući insulin lispro koji je aktivna supstanca leka Lyumjev, ostvaruju svoje specifično dejstvo vezivanjem za insulinske receptore. Insulin vezan za receptore snižava koncentraciju glukoze u krvi stimulišući periferno preuzimanje glukoze u poprečno-prugaste mišiće i masno tkivo, i inhibirajući stvaranje glukoze u jetri. Insulini vrše inhibiciju lipolize i proteolize i time pospešuju sintezu proteina.

Lek Lyumjev je formulacija insulina lispro koja sadrži citrat i treprostinil. Citrat povećava lokalni protok krvi u krvnim sudovima, a treprostinil stimuliše lokalnu vazodilataciju kako bi se postigla brža resorpcija insulina lispro.

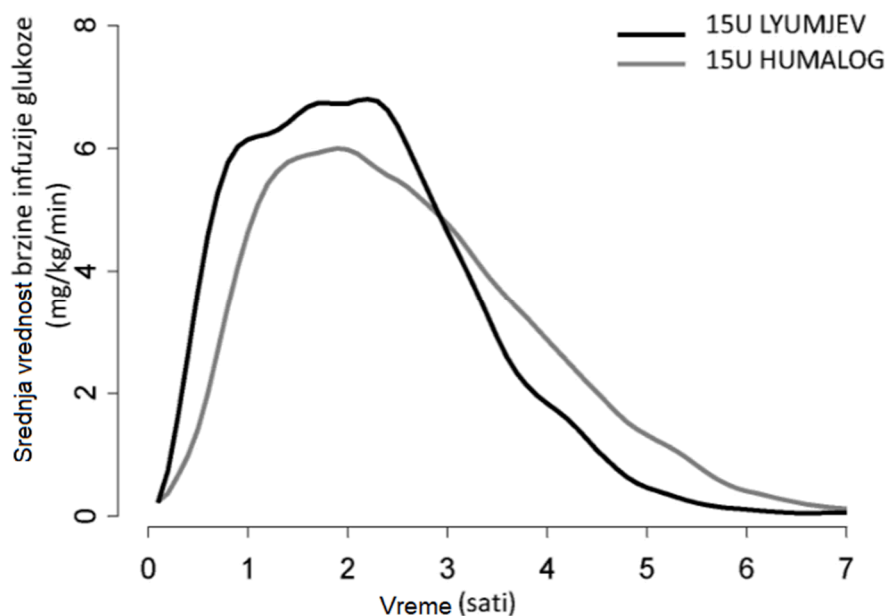
Farmakodinamsko dejstvo

Rano i kasno delovanje insulina

Tzv. „clamp“ ispitivanje glukoze (engl. *glucose clamp study*) sprovedeno je kod 40 pacijenata sa dijabetesom tip 1 koji su primili jednu supkutanu dozu od 15 jedinica leka Lyumjev odnosno leka Humalog. Rezultati su prikazani na Slici 1. Pokazalo se da je lek Lyumjev jednako potentan kao Humalog primenjen u istom broju jedinica, ali njegovo delovanje nastupa brže i traje kraće.

- Lek Lyumjev je počeo da deluje 20 minuta nakon primene doze, 11 minuta brže nego lek Humalog.
- Tokom prvih 30 minuta nakon doze lek Lyumjev je imao trostruko veće dejstvo na snižavanje koncentracije glukoze u odnosu na lek Humalog.
- Maksimalno dejstvo leka Lyumjev na snižavanje koncentracije glukoze se javilo 1-3 sata nakon injekcije.
- Kasno delovanje insulina, tj. ono od 4 sata nakon primene do završetka „clamp“ testa glukoze, bilo je 54% manje uz lek Lyumjev nego uz lek Humalog.
- Trajanje delovanja leka Lyumjev iznosilo je 5 sati, što je 44 minuta kraće u odnosu na lek Humalog.
- Ukupna količina infuzijom date glukoze tokom „clamp“ testa bila je uporediva između lekova Lyumjev i Humalog.

Slika 1. Srednja vrednost brzine infuzije glukoze (GIR) kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 nakon supkutane injekcije leka Lyumjev ili leka Humalog (u dozi od 15 jedinica)



Slično tome, brže rano delovanje i slabije kasno delovanje insulina uočeni su i kod primene leka Lyumjev kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Ukupno i maksimalno dejstvo leka Lyumjev na snižavanje koncentracije glukoze povećavali su se povećanjem doze unutar terapijskog opsega. Rani početak dejstva i ukupno delovanje insulina bili su slični kad se lek Lyumjev primenjivao u abdomen, nadlakticu ili butinu.

Snižavanje postprandijalne koncentracije glukoze (PPG)

U poređenju sa lekom Humalog, lek Lyumjev je u testu sa standardnim obrokom snizio postprandijalnu koncentraciju glukoze tokom petočasnog trajanja testa (promena u odnosu na onu pre obroka PIK(0-5 h)).

- Tokom petočasnog testa sa obrokom kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 lek Lyumjev je u odnosu na lek Humalog snizio postprandijalnu koncentraciju glukoze za 32% kada se primenjivao na početku obroka i za 18% kada se primenjivao 20 minuta nakon početka obroka.
- Tokom petočasnog testa sa obrokom kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 lek Lyumjev je u odnosu na lek Humalog snizio postprandijalnu koncentraciju glukoze za 26% kada se primenjivao na početku obroka i za 24% kada se primenjivao 20 minuta nakon početka obroka.

Poređenje lekova Lyumjev 200 jedinica/mL i Lyumjev 100 jedinica/mL

Maksimalno i ukupno sniženje koncentracije glukoze bili su uporedivi kod leka Lyumjev 200 jedinica/mL odnosno leka Lyumjev 100 jedinica/mL. Pri prelasku pacijenata sa jedne jačine leka na drugu nije potrebno preračunavanje doze.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost leka Lyumjev evaluirana je u 4 randomizovane, aktivno kontrolisane studije kod odraslih.

Dijabetes tip 1 – odrasli

PRONTO-T1D ispitivanje koje je trajalo 26 nedelja, sa ciljnim vrednostima (engl. *treat-to-target*), u kojoj je procenjena efikasnost leka Lyumjev procenjivana kod 1222 pacijenta čija je terapija uključivala višestruke dnevne injekcije. Pacijenti su bili randomizovani za slepu studiju sa lekom Lyumjev uz obrok, slepu studiju sa lekom Humalog uz obrok ili otvorenu studiju sa lekom Lyumjev nakon obroka. Svi su se lekovi primenjivali u kombinaciji sa insulinom glarginom ili insulinom degludek. Lek Lyumjev ili lek Humalog primenjeni uz obrok ubrizgavali su se 0-2 minuta pre početka obroka, dok se lek Lyumjev primenjen nakon obroka ubrizgavao 20 minuta nakon početka obroka.

Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 2 i na Slici 2.

Ciljna vrednost HbA_{1c} od < 7% postignuta je kod 37,4% pacijenata koji su primenjivali lek Lyumjev uz obrok, 33,6% onih koji su primenjivali lek Humalog uz obrok kao i kod 25,6% onih koji su primenjivali lek Lyumjev nakon obroka.

Doze bazalnog i bolusnog insulina kao i ukupne doze insulina bile su slične među terapijskim grupama u 26. nedelji.

Nakon perioda od 26 nedelja dve grupe lečene u slepoj studiji nastavile su lečenje do 52. nedelje. Vrednost HbA_{1c} nije se statistički značajno razlikovala između lečenih grupa na kraju ispitivanja (52. nedelja).

Tabela 2: Rezultati kliničkog ispitivanja u trajanju od 26 nedelja bazal-bolus terapijom kod pacijenata sa dijabetesom tip 1

| | Lyumjev uz obrok + bazalni insulin | Humalog uz obrok + bazalni insulin | Lyumjev nakon obroka + bazalni insulin |
|--|---|---|---|
| Broj randomizovanih ispitanika (N) | 451 | 442 | 329 |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Početak → 26. nedelja | 7,34 → 7,21 | 7,33 → 7,29 | 7,36 → 7,42 |
| Promena od početne vrednosti | -0,13 | -0,05 | 0,08 |
| Razlika između lečenja | -0,08 [-0,16; -0,00] ^C | | 0,13 [0,04; 0,22] ^D |
| HbA_{1c} (mmol/mol) | | | |
| Početak → 26. nedelja | 56,7 → 55,3 | 56,7 → 56,1 | 56,9 → 57,6 |
| Promena od početne vrednosti | -1,4 | -0,6 | 0,8 |
| Razlika između lečenja | -0,8 [-1,7; 0,00] ^C | | 1,4 [0,5; 2,4] ^D |
| Porast koncentracije glukoze 1 sat nakon obroka (mg/dL)^A | | | |
| Početak → 26. nedelja | 77,3 → 46,4 | 71,5 → 74,3 | 76,3 → 87,5 |
| Promena od početne vrednosti | -28,6 | -0,7 | 12,5 |
| Razlika između lečenja | -27,9 [-35,3; -20,6] ^{C,E} | | 13,2 [5,0; 21,4] ^D |
| Porast koncentracije glukoze 1 sat nakon obroka (mmol/L)^A | | | |
| Početak → 26. nedelja | 4,29 → 2,57 | 3,97 → 4,13 | 4,24 → 4,86 |
| Promena od početne vrednosti | -1,59 | -0,04 | 0,70 |
| Razlika između lečenja | -1,55[-1,96; -1,14] ^{C,E} | | 0,73 [0,28; 1,19] ^D |
| Porast koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka (mg/dL)^A | | | |
| Početak → 26. nedelja | 112,7 → 72,7 | 101,6 → 103,9 | 108,0 → 97,2 |
| Promena od početne vrednosti | -34,7 | -3,5 | -10,2 |
| Razlika između lečenja | -31,2 [-41,1; -21,2] ^{C,E} | | -6,7 [-17,6; 4,3] ^D |
| Porast koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka (mmol/L)^A | | | |
| Početak → 26. nedelja | 6,26 → 4,04 | 5,64 → 5,77 | 5,99 → 5,40 |
| Promena od početne vrednosti | -1,93 | -0,20 | -0,56 |
| Razlika između lečenja | -1,73 [-2,28; -1,18] ^{C,E} | | -0,37 [-0,98; -0,24] ^D |
| Telesna masa (kg) | | | |
| Početak → 26. nedelja | 77,3 → 77,9 | 77,3 → 78,2 | 77,6 → 78,1 |
| Promena od početne vrednosti | 0,6 | 0,8 | 0,7 |
| Razlika između lečenja | -0,2 [-0,6; 0,1] ^A | | -0,1 [-0,5; 0,3] ^D |
| Teška hipoglikemija^B (% pacijenata) | 5,5% | 5,7% | 4,6% |

Vrednosti za 26. nedelju i promene od početnih vrednosti baziraju se na srednjim vrednostima dobijenim metodom najmanjih kvadrata (prilagođene srednje vrednosti).

U uglastim zagradama ([]) je naveden interval poverenja od 95%.

^A Test uz obrok

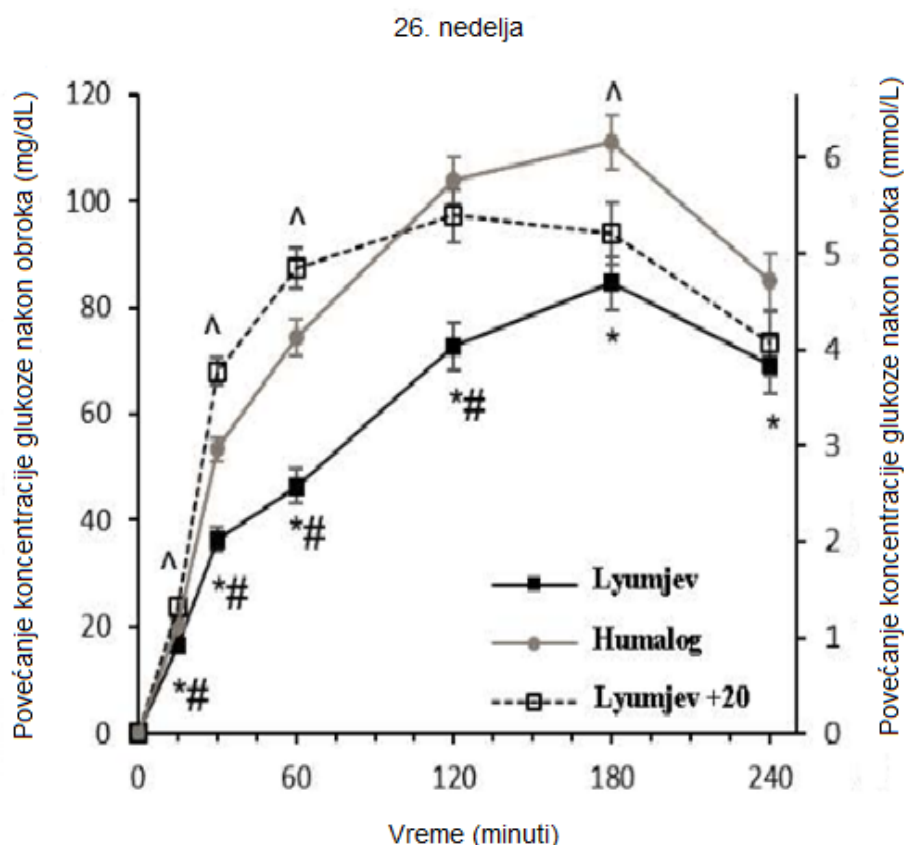
^B Teška hipoglikemija definiše se kao epizoda tokom koje je pacijentu potrebna pomoć druge osobe zbog neuroloških poremećaja.

^C Razlika između leka Lyumjev uz obrok i leka Humalog uz obrok.

^D Razlika između leka Lyumjev nakon obroka i leka Humalog uz obrok.

^E Statistički značajno u korist leka Lyumjev uz obrok.

Slika 2. Vremenski tok povećanja koncentracije glukoze u krvi tokom testa tolerancije uz mešani obrok u 26. nedelji kod pacijenata sa dijabetesom tip 1



Lyumjev i Humalog primenjeni uz obrok

Lyumjev + 20 = Lyumjev se ubrizgavao 20 minuta nakon početka obroka.

* $p < 0,05$ za uporedno poređenje lekova Lyumjev i Humalog

^ $p < 0,05$ za uporedno poređenje lekova Lyumjev + 20 i Humalog

$p < 0,05$ za uporedno poređenje lekova Lyumjev + 20 i Lyumjev

Kontinuirano praćenje koncentracije glukoze (GGM) kod dijabetesa tip 1 – odrasli

U jednoj podgrupi pacijenata (N = 269) sprovedena je ocena profila ambulantno izmerenih koncentracija glukoze tokom 24 časa dobijenih slepim kontinuiranim praćenjem vrednosti glukoze. U poređenju sa pacijentima lečenim lekom Humalog, kod onih koji su primenjivali lek Lyumjev uz obrok u 26. nedelji utvrđeno je statistički značajno poboljšanje kontrole postprandijalne koncentracije glukoze na osnovu ocene kontinuiranog praćenja povećanja koncentracije glukoze ili površine ispod krive PIK utvrđenih kontinuiranim praćenjem 0 - 2 časa, 0 - 3 časa i 0 - 4 časa nakon obroka. Kod pacijenata koji su primenjivali lek Lyumjev uz obrok prijavljeno je statistički značajno duže vreme unutar ciljnog raspona (od 6 sati ujutru do ponoći), koje je iznosilo 603 minuta u rasponu (3,9 do 10 mmol/L, 71 - 180 mg/dL), odnosno 396 minuta u rasponu (3,9 do 7,8 mmol/L,

71 - 140 mg/dL), što je 44 odnosno 41 minuta duže u odnosu na pacijente koji su primenjivali lek Humalog.

Dijabetes tip 2 – odrasli

PRONTO-T2D ispitivanje koje je trajalo 26 nedelja, sa ciljnim vrednostima kod kojeg se efikasnost leka Lyumjev procenjivala kod 673 pacijenata koji su bili randomizovani za slepu studiju sa lekom Lyumjev uz obrok ili slepu studiju sa lekom Humalog uz obrok, oba leka su se primenjivala u kombinaciji sa bazalnim insulinom (insulinom glarginom ili insulinom degludek) u sklopu bazal-bolus režima lečenja. Lek Lyumjev uz obrok ili lek Humalog uz obrok ubrizgavali su se 0 - 2 minuta pre početka obroka.

Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 3 i na Slici 3.

Ciljnu vrednost HbA_{1c} od < 7% postiglo je 58,2% pacijenata koji su primenjivali lek Lyumjev uz obrok kao i 52,5% onih koji su primenjivali lek Humalog uz obrok.

Doze bazalnog i bolusnog insulina kao i ukupne doze insulina bile su slične među lečenim grupama na kraju ispitivanja.

Tabela 3: Rezultati kliničkog ispitivanja u trajanju od 26 nedelja bazal-bolus terapije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2

| | Lyumjev uz obrok + bazalni insulin | Humalog uz obrok + bazalni insulin |
|--|---|---|
| Broj randomizovanih ispitanika (N) | 336 | 337 |
| HbA_{1c} (%) | | |
| Početak → 26. nedelja | 7,28 → 6,92 | 7,31 → 6,86 |
| Promena od početne vrednosti | -0,38 | -0,43 |
| Razlika između lečenja | 0,06 [-0,05; 0,16] | |
| HbA_{1c} (mmol/mol) | | |
| Početak → 26. nedelja | 56,0 → 52,1 | 56,4 → 51,5 |
| Promena od početne vrednosti | -4,1 | -4,7 |
| Razlika između lečenja | 0,6 [-0,6; 1,8] | |
| Porast koncentracije glukoze 1 sat nakon obroka (mg/dL)^A | | |
| Početak → 26. nedelja | 76,6 → 63,1 | 77,1 → 74,9 |
| Promena od početne vrednosti | -13,8 | -2,0 |
| Razlika između lečenja | -11,8 [-18,1; -5,5] ^C | |
| Porast koncentracije glukoze 1 sat nakon obroka (mmol/L)^A | | |
| Početak → 26. nedelja | 4,25 → 3,50 | 4,28 → 4,16 |
| Promena od početne vrednosti | -0,77 | -0,11 |
| Razlika između lečenja | -0,66[-1,01; -0,30] ^C | |
| Porast koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka (mg/dL)^A | | |
| Početak → 26. nedelja | 99,3 → 80,4 | 99,6 → 97,8 |
| Promena od početne vrednosti | -19,0 | -1,6 |
| Razlika između lečenja | -17,4 [-25,3; -9,5] ^C | |
| Porast koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka (mmol/L)^A | | |
| Početak → 26. nedelja | 5,51 → 4,47 | 5,53 → 5,43 |
| Promena od početne vrednosti | -1,06 | -0,09 |
| Razlika između lečenja | -0,96 [-1,41; -0,52] ^C | |
| Telesna masa (kg) | | |
| Početak → 26. nedelja | 89,8 → 91,3 | 90,0 → 91,6 |
| Promena od početne vrednosti | 1,4 | 1,7 |
| Razlika između lečenja | -0,2 [-0,7; 0,3] | |
| Teška hipoglikemija (% pacijenata)^B | 0,9% | 1,8% |

Vrednosti za 26. nedelju i promene od početnih vrednosti baziraju se na srednjim vrednostima dobijenim metodom najmanjih kvadrata (prilagođene srednje vrednosti).

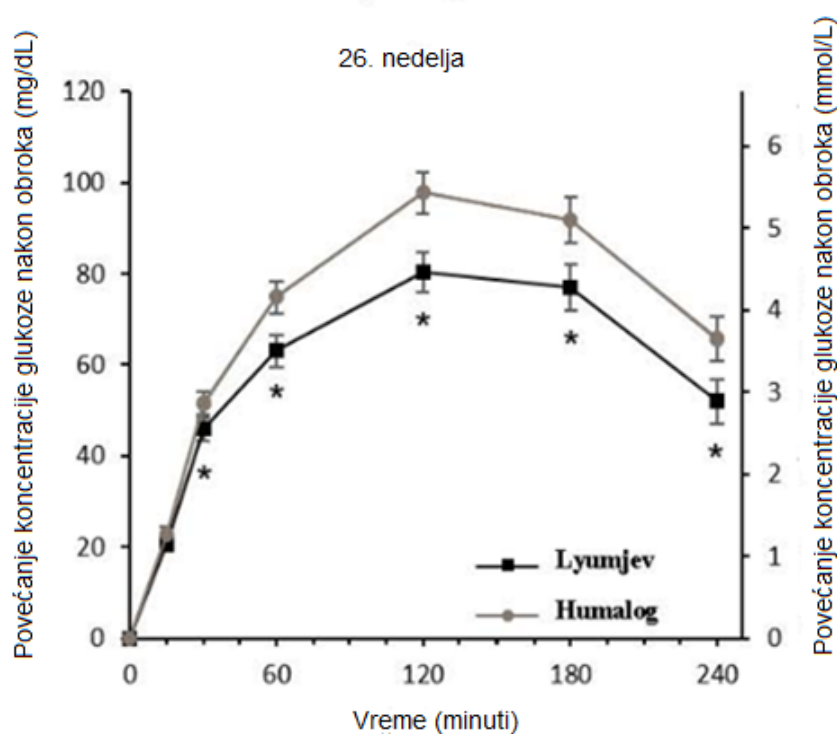
U uglastim zagradama ([]) naveden je interval poverenja od 95%. Navedena je razlika između leka Lyumjev uz obrok i leka Humalog uz obrok.

^A Test uz obrok

^B Teška hipoglikemija definiše se kao epizoda tokom koje je pacijentu potrebna pomoć druge osobe zbog neuroloških poremećaja.

^C Statistički značajno u korist leka Lyumjev uz obrok.

Slika 3. Vremenski tok porasta koncentracije glukoze u krvi tokom testa tolerancije uz mešani obrok u 26. nedelji kod pacijenata sa dijabetesom tip 2



PPG = postprandijalna glukoza

Lyumjev i Humalog primenjeni uz obrok

Podaci su srednje vrednosti prema metodi najmanjih kvadrata (standardno odstupanje); *p < 0,05

Dijabetes tip 1 – odrasli. CSII

PRONTO-Pump je bilo 12-nedeljno dvostruko slepo ukršteno ispitivanje (2 perioda od 6 nedelja) u kome se evaluirala kompatibilnost i bezbednost lekova Lyumjev i Humalog primenjenih eksternim sistemom za CSII kod pacijenata koji su tokom čitave studije nosili uređaj za kontinuirano praćenje koncentracije glukoze. Nije bilo statistički značajnih razlika između lečenja s obzirom na stopu odnosno incidencu neispravnog funkcionisanja infuzijskog kompleta (n = 49).

U prvom delu ukrštene studije lek Lyumjev je ostvario brožčano veće sniženje srednje vrednosti HbA_{1c} u odnosu na lek Humalog. Uz lek Lyumjev sniženje je bilo -0,39% [-4,23 mmol/mol] u odnosu na početnu vrednost od 6,97% [52,68 mmol/mol] dok je uz lek Humalog sniženje bilo -0,25% [-2,78 mmol/mol] u odnosu na početnu vrednost od 7,17% [54,89 mmol/mol]. U odnosu na Humalog, uz lek Lyumjev je zabeleženo statistički značajno duže srednje vreme trajanja ciljnog raspona koncentracije glukoze od 71 do 140 mg/dL (3,9 - 7,8 mmol/L) unutar 1 odnosno 2 sata nakon početka doručka.

PRONTO-Pump-2 je bilo 16-nedeljno randomizovano (1:1), dvostruko slepo ispitivanje u kojem je evaluirana efikasnost leka Lyumjev kod 432 pacijenta sa dijabetesom tip 1 koji su u tom trenutku bili na kontinuiranoj supkutanoj infuziji insulina. Pacijenti su bili slepo randomizovani ili na lek Lyumjev (N=215) ili na lek Humalog (N=217). Primena bolusa leka Lyumjev ili leka Humalog uz obrok započeta je od 0 do 2 minuta pre obroka.

U 16. nedelji, lek Lyumjev se pokazao neinferiornim u odnosu na lek Humalog u snižavanju HbA_{1c}. Smanjenje pri primeni leka Lyumjev je bilo -0,06% [- 0,7 mmol/mol] u odnosu na početnu vrednost od 7,56 % [59,1 mmol/mol], a smanjenje pri primeni leka Humalog je bilo -0,09% [- 1,0 mmol/mol] u odnosu na početnu vrednost od 7,54 % [58,9 mmol/mol]. Razlika između terapija je bila 0,02% [95 % CI: - 0,06, 0,11] i 0,3 mmol/mol [95 % CI: - 0,6, 1,2], redom u poređenju sa lekom Humalog.

Nakon testa sa standardizovanim obrokom, terapija lekom Lyumjev je pokazala statistički značajno smanjene postprandijalnih koncentracija glukoze nakon 1 sata i 2 sata. Razlika između terapija je bila - 1,34 mmol/L [95 % CI: -2,00; - 0,68] i -1,54 mmol/L [95 % CI: - 2,37; - 0,72], redom u poređenju sa lekom Humalog.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

U dve kliničke studije u trajanju od 26 nedelja (PRONTO-T1D i PRONTO-T2D), od ukupno 1116 pacijenata sa dijabetesom tip 1 ili tip 2 koji su primali Lyumjev, 187 pacijenata (17%) imalo je \geq 65 godina, a 18 (2%) od 1116 pacijenata je imalo \geq 75 godina. Razlike u sveukupnoj bezbednosti i efikasnosti između starijih i mlađih pacijenata nisu bile uočene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Resorpcija

Kod zdravih ispitanika i pacijenata sa dijabetesom resorpcija insulina lispro bila je brža, a trajanje izloženosti kraće nakon primene leka Lyumjev nego nakon primene leka Humalog. Kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 primećeno je sledeće:

- Insulin lispro dospeo je u krvotok približno 1 minut nakon injekcije leka Lyumjev, što je bilo 5 minuta brže u odnosu na lek Humalog.
- Vreme do postizanja 50% maksimalne koncentracije leka bilo je 14 minuta kraće uz lek Lyumjev nego uz lek Humalog.
- Nakon injekcije leka Lyumjev koncentracija insulina lispro u krvotoku tokom prvih 15 minuta bila je sedmostruko veća, a tokom prvih 30 minuta trostruko veća nego nakon primene leka Humalog.
- Maksimalna koncentracija insulina lispro dostignuta je 57 minuta nakon primene leka Lyumjev.
- Koncentracija insulina lispro u krvotoku 3 sata nakon primene leka bila je 41% manja uz lek Lyumjev nego uz lek Humalog.
- Trajanje izloženosti insulinu lispro bilo je 60 minuta kraće kod primene leka Lyumjev nego kod primene leka Humalog.
- Ukupna izloženost insulinu lispro (odnos i 95% CI: 1,03 [0,973; 1,09]) i maksimalna koncentracija leka (odnos i 95% CI: 1,06 [0,97; 1,16]) bili su uporedivi uz lek Lyumjev i lek Humalog.

Kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 varijabilnost koncentracije leka Lyumjev između dana (engl. *day-to-day variability*) (CV %) iznosila je 13% za ukupnu izloženost insulinu lispro (PIK, 0 - 10 h) i 23% za maksimalnu koncentraciju insulina lispro (C_{max}). Apsolutna bioraspoloživost insulina lispro nakon supkutane primene leka Lyumjev u abdomen, nadlakticu i bedro iznosila je približno 65%. Brža resorpcija insulina lispro održana je nezavisno od mesta injiciranja (abdomen, nadlaktica i bedro). Nema dostupnih podataka o izloženosti nakon injekcije leka u stražnjicu.

Maksimalna koncentracija i vreme do postizanja maksimalne koncentracije bili su uporedivi kod primene leka u abdomen i nadlakticu, dok je kod primene leka u bedro vreme do postizanja maksimalne koncentracije bilo duže, a maksimalna koncentracija manja.

Ukupna izloženost insulinu lispro i njegova maksimalna koncentracija proporcionalno su se povećavale sa povećanjem supkutane doze leka Lyumjev unutar raspona doze od 7 do 30 jedinica.

CSII

Resorpcija insulina lispro bila je brža kada se Lyumjev primenjivao kontinuiranom supkutanom infuzijom (CSII) kod pacijenata sa dijabetesom tip 1.

- Vreme do postizanja 50% maksimalne koncentracije leka iznosilo je 14 minuta, što je 9 minuta kraće nego uz lek Humalog.
- Raspoloživost insulina lispro tokom prvih 30 minuta nakon primene leka bila je 1,5 puta veća uz lek Lyumjev nego uz lek Humalog.

Poređenje lekova Lyumjev 200 jedinica/mL i Lyumjev 100 jedinica/mL

Rezultati studije sprovedene kod zdravih ispitanika su pokazali da je nakon primene jedne doze od 15 jedinica lek Lyumjev 200 jedinica/mL bioekvivalentan sa lekom Lyumjev 100 jedinica/mL, u odnosu na površinu ispod krive koncentracije insulina lispro u serumu tokom vremena od nulte tačke do beskonačnosti, i u odnosu na maksimalnu koncentraciju insulina lispro. Nakon primene leka Lyumjev 200 jedinica/mL zabeležena je slična brža resorpcija insulina lispro kao i kod primene leka Lyumjev 100 jedinica/mL. Pri prelasku pacijenata sa jedne jačine leka na drugu nije potrebno preračunavanje doze.

Distribucija

Geometrijska srednja vrednost (% koeficijenta varijacije [engl. *coefficient of variation, CV %*]) volumena distribucije insulina lispro (V_d) iznosila je 34 L (30%) nakon intravenske primene leka Lyumjev u obliku bolus injekcije u dozi od 15 jedinica kod zdravih ispitanika.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrednost (CV %) klirensa insulina lispro iznosila je 32 L/sat (22%), dok je medijana poluvremena eliminacije insulina lispro iznosila 44 minuta nakon intravenske primene leka Lyumjev u obliku bolus injekcije u dozi od 15 jedinica kod zdravih ispitanika.

Posebne populacije pacijenata

Kod odraslih ispitanika starosna dob, pol i rasa nisu uticali na farmakokinetiku ni farmakodinamiku leka Lyumjev.

Pedijatrijska populacija

Deca (6-11 godina) i adolescenti (12-17 godina) sa dijabetesom tip 1 koji primaju dnevno višestruke injekcije i kontinuiranu supkutanu infuziju insulina (engl. *Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII*) ispitivani su u studiji ukrštenog dizajna, kako bi se utvrdila farmakokinetika i farmakodinamika insulina lispro nakon primene lekova Lyumjev i Humalog u dozi od 0,2 jedinice/kg.

Sveukupno su farmakokinetičke razlike između lekova Lyumjev i Humalog kod dece i adolescenata bile slične onima uočenim kod odraslih. Nakon supkutane injekcije, lek Lyumjev je pokazao bržu resorpciju sa većom ranom izloženosti insulinu lispro kod dece (6-11 godina) i adolescenata (12-17 godina), dok su ukupna izloženost, maksimalna koncentracija i vreme do postizanja maksimalne koncentracije ostali slični u poređenju sa lekom Humalog. Nakon supkutane bolus infuzije kod terapije kontinuiranom supkutanom infuzijom insulina (CSII) uočen je trend brže resorpcije kod dece i adolescenata, dok su ukupna izloženost, maksimalna koncentracija i vreme do postizanja maksimalne koncentracije bili slični u poređenju sa lekom Humalog.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Nije poznato da li oštećenje funkcije bubrega ili jetre utiče na farmakokinetiku insulina lispro.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti nakon izlaganja insulinu lispro.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glicerol
Magnezijum-hlorid, heksahidrat
Metakrezol
Natrijum-citrat, dihidrat
Trepstinil-natrijum
Cink-oksidi
Voda za injekcije
Hlorovodonična kiselina i natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati sa drugim insulinima ili drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Pre upotrebe

2 godine

Nakon prve upotrebe

28 dana

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Pre upotrebe

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Nakon prve upotrebe

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Ne zamrzavati.

Lyumjev, 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u ulošku
Ne odlagati u frižider.

Držati poklopac na penu posle umetanja uložka radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je uložak od providnog stakla tip I, nominalne zapremine 3 mL, obložen dimetikonom, sa gumenim zatvaračem sa donje strane i laminiranim gumenim diskom koji zatvara uložak sa gornje strane i koji je obezbeđen aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 uložaka i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Lyumjev mora biti bistar i bezbojan. Ne sme se upotrebiti ako je mutan, obojen ili ako sadrži čestice ili grudvice.

Lek Lyumjev se ne sme upotrebiti ako je bio zamrznut.

Pre svake upotrebe uvek se mora pričvrstiti nova igla. Ista se igla ne sme ponovno upotrebiti. Pakovanje ne sadrži igle.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ELI LILLY (SUISSE) SA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD), Vladimira Popovića 38-40, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03285-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.