

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
 Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone  
 Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
 Jede Durchstechflasche enthält 10 ml, entsprechend 1.000 Einheiten Insulin lispro.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone  
 Jede Patrone enthält 3 ml, entsprechend 300 Einheiten Insulin lispro.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen  
 Jeder Fertigpen enthält 3 ml, entsprechend 300 Einheiten Insulin lispro.

Jeder Fertigpen gibt 1–80 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit ab.

\*Mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
 Injektionslösung (Injektion).

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone  
 Injektionslösung (Injektion).

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen  
 Injektionslösung (Injektion) SoloStar.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Insulin lispro Sanofi ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Insulin lispro kann unmittelbar vor einer Mahlzeit gegeben werden. Falls notwendig kann Insulin lispro auch unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden.

Insulin lispro Sanofi ist, verglichen mit Normalinsulin, bei subkutaner Anwendung ein Präparat mit rascherem Wirkungseintritt und kürzerer Wirkdauer (2 bis 5 Stunden). Aufgrund des sehr raschen Wirkungseintritts kann eine Insulin-lispro-Sanofi-Injektion (oder ein Insulin-lispro-Sanofi-Bolus im Falle der Anwendung mittels subkutaner Insulinpumpentherapie) unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten appliziert werden. Wie bei jedem Insulin kann der Wirkungsverlauf intra- und interindividuell unterschiedlich sein. Der rasche Wirkeintritt im Vergleich mit Normalinsulin ist unabhängig vom Injektionsort. Wie bei allen Insulinpräparaten hängt die Wirkdauer bei Insulin lispro Sanofi von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab.

Gemäß der Anweisung des Arztes kann Insulin lispro Sanofi in Verbindung mit einem länger wirksamen Insulin oder mit oralen Sulfonylharnstoff-Präparaten angewendet werden.

Insulin lispro Sanofi (Insulin lispro 100 Einheiten/ml) und andere Insulin-lispro-Arzneimittel (200 Einheiten/ml in einem Fertigpen)  
 Insulin lispro in einem Fertigpen ist in zwei Stärken verfügbar. Bei beiden wird die benötigte Dosis in Einheiten eingestellt.

**Die Zahl der Einheiten, ungeachtet der Stärke, wird im Dosisfenster des Pens angezeigt** und bei der Umstellung eines Patienten auf eine neue Stärke oder auf einen anderen Insulin-lispro-Fertigpen mit anderen Dosisschritten hat **keine** Umrechnung zu erfolgen.

#### 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

Insulin lispro Sanofi kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Insulin lispro Sanofi wird normalerweise subkutan injiziert oder im Rahmen einer kontinuierlichen subkutanen Infusionstherapie mittels einer Pumpe infundiert (siehe Abschnitt 4.2), kann aber auch – obwohl nicht empfohlen – intramuskulär injiziert werden. Falls notwendig, kann Insulin lispro Sanofi auch intravenös angewendet werden. Zum Beispiel für die Korrektur von Blutglukosespiegeln während einer Ketoazidose, einer akuten Erkrankung oder während intra- und postoperativer Phasen.

#### Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml in Patronen ist nur für subkutane Injektionen aus einem wiederverwendbaren Pen geeignet (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung einer Spritze, intravenösen Injektion oder Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden. Weitere Angaben zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

#### Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze, intravenösen Injektion oder Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Subkutane Anwendung von Insulin lispro Sanofi

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 circa einmal im Monat verwendet wird.

Bei subkutaner Injektion von Insulin lispro Sanofi 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.

#### Anwendung von Insulin lispro Sanofi mittels einer Insulin-Infusionspumpe

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
 Zur Infusion von Insulin lispro können nur bestimmte CE-zertifizierte Insulin-Infusionspumpen verwendet werden. Bevor Sie Insulin lispro infundieren, studieren Sie die Bedienungsanleitungen des Herstellers, um sicher zu sein, ob sich Ihre Pumpe eignet oder nicht. Lesen und befolgen Sie die den Infusionspumpen beigelegten Anweisungen. Benutzen Sie die für diese Pumpe vorgesehenen Vorratsbehälter und Katheter. Das Infusionsset (Schlauch und Nadel) muss gemäß den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden. Im Falle einer hypoglykämischen Episode sollte die Infusion unterbrochen werden, bis die Episode behoben ist. Falls wiederholte oder schwerwiegend erniedrigte Blutzuckerspiegel auftreten, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus und ziehen Sie die Notwendigkeit einer Reduktion oder einer Unterbrechung der Insulininfusion in Betracht. Ein Defekt an der Pumpe oder ein Verschluss des Infusionssets kann zu einem raschen Anstieg des Glukosespiegels führen. Falls Sie vermuten, dass der Insulinfluss unterbrochen ist, folgen Sie den Hinweisen in der Gebrauchsanleitung und informieren Sie – wenn nötig – Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus. Wenn Insulin lispro Sanofi mittels einer Insulin-Infusionspumpe verabreicht wird, sollte es nicht mit einem anderen Insulin gemischt werden.

#### Intravenöse Anwendung von Insulin lispro Sanofi

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
 Die intravenöse Injektion von Insulin lispro muss gemäß der üblichen klinischen Praxis

für intravenöse Injektionen erfolgen, zum Beispiel durch einen intravenösen Bolus oder durch ein Infusionssystem. Regelmäßige Messungen des Blutglukosespiegels sind dabei erforderlich.

Infusionssysteme mit Konzentrationen von 0,1 Einheiten/ml bis 1,0 Einheiten/ml Insulin lispro in 0,9%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Dextroselösung sind bei Raumtemperatur für 48 Stunden stabil. Es wird empfohlen, das System vor Beginn der Infusion zu spülen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypoglykämie.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Es wird empfohlen, den Handelsnamen („Insulin lispro Sanofi“) und die Chargenbezeichnung (Ch.-B. bzw. Lot auf dem Umkarton sowie dem Etikett der Durchstechflasche, Patrone und des Fertigpens) in der Patientenakte zu dokumentieren, um diese Information im Falle einer Nebenwirkungsmeldung zur Verfügung stellen zu können.

#### 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, Basal [NPH], Long etc.), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analoga) und/oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. tierisches Insulin) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen. Bei schnell wirkenden Insulinen muss jeder Patient, der auch Basal-Insulin verwendet, die Dosierung beider Insuline optimieren, um eine Glukosekontrolle über den ganzen Tag hinweg zu erzielen, insbesondere in der Nacht und im nüchternen Zustand.

#### Hypoglykämie oder Hyperglykämie

Bestimmte Umstände wie lange Diabetesdauer, intensiviertere Insulintherapie, diabetische Neuropathie oder Medikation mit z. B. Betablockern können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie unterschiedlich oder weniger ausgeprägt erscheinen lassen.

Einige Patienten, bei denen hypoglykämische Reaktionen nach einem Wechsel von tierischem auf humanes 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 bzw. die Unterbrechung einer Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes, kann zu einer Hyperglykämie und einer diabetischen Ketoazidose führen; diese Zustände sind potenziell lebensbedrohlich.

#### Insulinbedarf und Dosisanpassung

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 Folge der pharmakodynamischen Eigenschaften schnell wirksamer Insulin-Analoga besteht darin, dass nach der Injektion im Vergleich zu Normalinsulin eine Hypoglykämie rascher auftreten kann.

#### Kombination von Insulin lispro Sanofi 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 Insulin lispro Sanofi 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 bei der Anwendung von Insulin lispro Sanofi

Patienten müssen angewiesen werden, dass sie die Kennzeichnung ihres Insulins vor jeder Injektion überprüfen, um sicherzugehen, dass eine Verwechslung zwischen Insulin lispro Sanofi und anderen Insulin-Präparaten vermieden wird.

#### *Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml*

##### *Injektionslösung in einem Fertigpen*

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten im Anzeigefenster des Pens visuell überprüfen. Aus diesem Grund stellt das Lesen des Dosisfensters 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 verfügt und Erfahrung im Umgang mit Insulin-Pens besitzt, zu holen.

#### Hinweise für die Handhabung

##### *Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche*

Das kürzer wirksame Insulin lispro Sanofi muss zuerst in die Spritze aufgezogen werden, um eine Verunreinigung der Durchstechflasche durch das länger wirksame Insulin zu vermeiden. Das Mischen der Insuline im Voraus oder direkt vor der Injektion muss gemäß der Anweisung des Arztes erfolgen. Es ist jedoch einer gleichbleibenden Gewohnheit zu folgen.

Weitere Informationen zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

##### *Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone*

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml in Patronen ist nur für subkutane Injektionen aus einem wiederverwendbaren Pen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze, intravenösen Injektion oder Infusionspumpe

notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

Die Insulin-lispro-Sanofi-Patronen dürfen nur mit folgenden Pens verwendet werden:

- JuniorSTAR, der Insulin lispro Sanofi in Einzeldosissschritten von 0,5 Einheiten abgibt.
- Tactipen, AllStar und AllStar PRO, die Insulin lispro Sanofi in Einzeldosissschritten von 1 Einheit abgeben.

Da die Dosiergenauigkeit nur mit den genannten Pens ermittelt wurde, dürfen diese Patronen nicht mit anderen wiederverwendbaren Pens angewendet werden.

Es werden möglicherweise nicht alle der genannten Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

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.

#### *Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen*

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze, intravenösen Injektion oder Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

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

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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-2-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.

Die zusätzliche Anwendung weiterer Arzneimittel neben Insulin lispro Sanofi muss mit dem Arzt abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die Daten einer großen Anzahl von Anwendungen während Schwangerschaften zeigen keine Nebenwirkungen von Insulin lispro auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/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 bei Patientinnen mit Diabetes eine neue Einstellung der Insulindosierung und der Diät oder beides notwendig sein.

**Fertilität**

Insulin lispro verursacht 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 Kraftfahrzeugs 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:  $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle.

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 potenziell 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.

Lipodystrophie

An der Injektionsstelle kann gelegentlich eine Lipodystrophie auftreten.

Ödeme

Im Zusammenhang mit Insulintherapie 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

**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 unangemessen hohen Dosis Insulin im Verhältnis zur Nahrungsaufnahme oder zum Energieverbrauch resultieren.

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

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

Schwerere 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, Kohlenhydrataufnahme 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, schnell wirkend, ATC-Code: A10AB04.

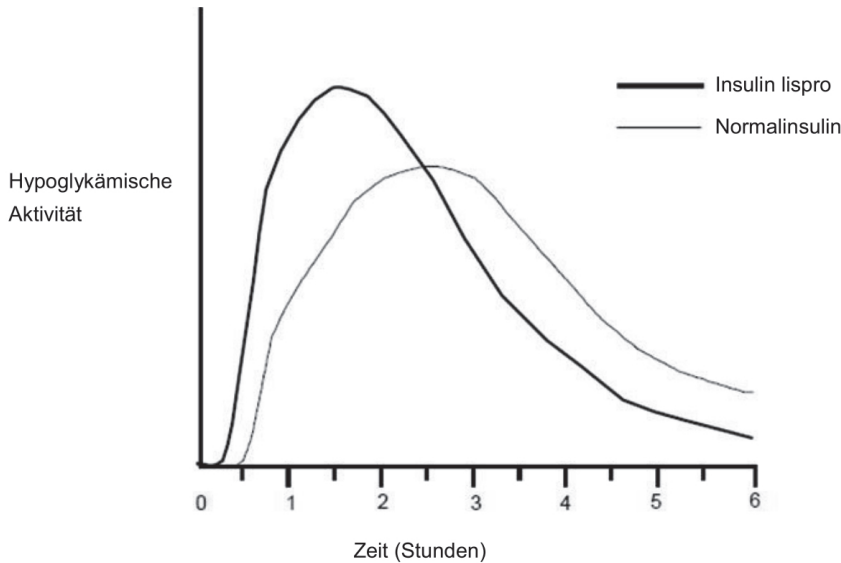
Insulin lispro Sanofi ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die Hauptwirkung von Insulin lispro ist die Regulierung des Glukosestoffwechsels.

Außerdem haben Insuline zahlreiche anabole und antikatabole 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 (circa 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). Im

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
Lokale allergische Reaktionen	X		
Systemische Allergie			X
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			
Lipodystrophie		X	



Vergleich zu Normalinsulin tritt die Wirkung von Insulin lispro schneller ein und hält kürzer an (Wirkdauer 2–5 Stunden).

Bei Typ-1- und bei Typ-2-Diabetikern konnte in klinischen Untersuchungen mit Insulin lispro im Vergleich zu Normalinsulin eine reduzierte postprandiale Hyperglykämie nachgewiesen werden.

Der Wirkungsverlauf von Insulin lispro kann bei verschiedenen Individuen und zu verschiedenen Zeitpunkten bei denselben Individuen unterschiedlich sein und hängt von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab. Der typische Wirkungsverlauf nach einer subkutanen Injektion ist in der Graphik dargestellt.

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.

In klinischen Studien wurde die Behandlung von Kindern (61 Patienten zwischen 2 und 11 Jahren) sowie Kindern und Jugendlichen (481 Patienten zwischen 9 und 19 Jahren) untersucht, wobei Insulin lispro mit Normalinsulin verglichen wurde. Das pharmakodynamische Profil von Insulin lispro bei Kindern ist ähnlich dem bei Erwachsenen beobachteten.

Für die Anwendung von Insulin lispro im Rahmen einer subkutanen Pumpentherapie wurde gezeigt, dass – verglichen mit Normalinsulin – niedrigere Spiegel an glykosyliertem Hämoglobin erhalten werden. In einer doppelblinden Cross-over-Studie reduzierte Insulin lispro nach 12-wöchiger Anwendung den Spiegel an glykosyliertem Hämoglobin um 0,37 Prozentpunkte im Vergleich zu 0,03 Prozentpunkten bei Normalinsulin-Gabe ( $p = 0,004$ ).

Studien haben gezeigt, dass bei Typ-2-Diabetikern, die mit Höchstdosen eines Sulfonylharnstoff-Präparates behandelt werden, durch zusätzliche Anwendung von Insulin lispro der HbA1c-Wert signifikant reduziert

wird, verglichen mit der alleinigen Gabe des Sulfonylharnstoff-Präparates. Die Reduzierung des HbA1c-Werts ist auch bei der Verwendung anderer Insulinprodukte wie lösliche oder Isophan-Insuline zu erwarten.

Klinische Studien mit Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zeigten eine kleinere Anzahl nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin lispro, verglichen mit Humaninsulin. In einigen Studien war die Reduzierung nächtlicher Hypoglykämien verbunden mit vermehrten Hypoglykämien während des Tages.

Die glukodynamische Reaktion auf Insulin lispro wird von einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Glukodynamische 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 äquivalent zu Humaninsulin ist, dass es aber einen rascheren Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkungs-dauer besitzt.

## 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. Wenn man die klinische Relevanz dieser Kinetik bedenkt, ist es wohl eher angebracht, die Glukoseutilisationskurve zu studieren (wie 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 Humaninsulin 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 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

- Metacresol (Ph. Eur.)
- Glycerol
- Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O
- Zinkoxid
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure 36% (zur Einstellung des pH-Werts)
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit Insulinen anderer Hersteller oder mit tierischen Insulinen gemischt werden.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor erstmaligem Gebrauch  
3 Jahre.

Nach erstmaligem Gebrauch  
Nach 4 Wochen entsorgen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche  
Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach erstmaligem Gebrauch

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach erstmaligem Gebrauch

Nicht über 30°C lagern und vor direkter Hitze und Licht schützen. Nicht im Kühlschrank lagern.

Nach Einlegen der Patrone den Pen nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach erstmaligem Gebrauch

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Den Fertigpen nicht mit aufgesetzter Nadel aufbewahren.

Die Penkappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ 1) mit einer Bördelkappe (Aluminium) mit einer Dichtscheibe (Chlorbutylgummi) und einem Abreibdeckel (Polypropylen), die 10 ml Lösung enthält.

Packungsgrößen: 1 oder 5 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem schwarzen Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit einer Dichtscheibe (Isopren-Brombutylgummi). Jede Patrone enthält 3 ml Lösung.

Packungsgrößen: 5 oder 10 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem schwarzen Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit einer Dichtscheibe (Isopren-Brombutylgummi), eingesetzt in einen Einweg-Pen-Injektor (Solo-Star). Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung. Packungsgrößen: 1, 3, 5 oder 10 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Nadeln sind in der Packung nicht enthalten.

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

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

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Hinweise für die Anwendung und Handhabung

Die Durchstechflasche muss zusammen mit einer passenden Spritze (skaliert für 100 Einheiten) verwendet werden.

Vorbereitung einer Dosierung

Überprüfen Sie die Insulin-lispro-Sanofi-Lösung. Sie sollte klar und farblos sein. Ver-

wenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn es trüb, dickflüssig oder leicht verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind.

Wenn das Therapieschema die gleichzeitige Injektion von Verzögerungsinsulin und Insulin lispro Sanofi erfordert, können beide in der Spritze gemischt werden. Wenn Sie Insuline mischen, siehe unten den Abschnitt „Mischen von Insulin lispro Sanofi mit länger wirksamen Humaninsulinen“ und Abschnitt 6.2.

1. Waschen Sie Ihre Hände.
2. Wenn Sie eine neue Durchstechflasche verwenden, nehmen Sie die Plastikschutzkappe ab, aber entfernen Sie **nicht** den Stopfen.
3. Ziehen Sie die der verschriebenen Menge Insulin lispro Sanofi entsprechende Menge Luft in die Spritze. Reinigen Sie den oberen Teil der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer. Durchstechen Sie mit der Nadel den Gummiverschluss der Insulin-lispro-Sanofi-Durchstechflasche und injizieren Sie die Luft in die Flasche.
4. Drehen Sie Durchstechflasche und Spritze auf den Kopf. Halten Sie Flasche und Spritze fest in einer Hand.
5. Überprüfen Sie, dass die Spitze der Nadel in Insulin lispro Sanofi eingetaucht ist und ziehen Sie die korrekte Dosis in die Spritze auf.
6. Überprüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden, welche die aufgezogene Menge Insulin lispro Sanofi reduzieren könnten, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen. Sollten Luftblasen vorhanden sein, halten Sie die Spritze aufrecht und klopfen Sie so lange an die Seite der Spritze, bis die Luftblasen an die Oberfläche steigen. Drücken Sie sie mit dem Kolben aus der Spritze heraus und ziehen Sie die korrekte Menge des Arzneimittels auf.
7. Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche heraus und legen Sie die Spritze so ab, dass die Nadel nicht mit irgendwelchen Gegenständen in Berührung kommt.

*Mischen von Insulin lispro Sanofi mit länger wirksamen Humaninsulinen (siehe Abschnitt 6.2)*

1. Insulin lispro Sanofi sollte mit länger wirksamen Humaninsulinen nur nach Anleitung des Arztes gemischt werden. Insulin in Durchstechflaschen darf nicht mit Insulin in Patronen gemischt werden.
2. Ziehen Sie die der länger wirksamen Humaninsulinmenge entsprechende Menge Luft in die Spritze auf. Führen Sie die Spritze in die Durchstechflasche mit länger wirksamem Insulin ein und injizieren Sie die Luft. Ziehen Sie die Nadel wieder heraus.
3. Injizieren Sie nun in der gleichen Art und Weise Luft in die Insulin-lispro-Sanofi-Durchstechflasche, aber ziehen Sie die Nadel **nicht** heraus.

4. Drehen Sie Spritze und Durchstechflasche auf den Kopf.
5. Stellen Sie sicher, dass die Spitze der Nadel in Insulin lispro Sanofi eingetaucht ist, und ziehen Sie die korrekte Menge Insulin lispro Sanofi in die Spritze auf.
6. Überprüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden, welche die aufgezogene Menge Insulin lispro Sanofi reduzieren könnten, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche herausziehen. Sollten Luftblasen vorhanden sein, halten Sie die Spritze aufrecht und klopfen Sie so lange auf die Seite der Spritze, bis die Luftblasen an die Oberfläche steigen. Drücken Sie sie mit dem Kolben aus der Spritze heraus und ziehen Sie die korrekte Menge des Arzneimittels auf.
7. Entfernen Sie die Nadel aus der Insulin-lispro-Sanofi-Durchstechflasche und führen Sie sie in die Durchstechflasche mit dem länger wirksamen Insulin ein. Drehen Sie Spritze und Durchstechflasche auf den Kopf. Halten Sie Flasche und Spritze fest in einer Hand und schütteln Sie sie leicht. Überprüfen Sie, dass die Spitze der Nadel in das Insulin eingetaucht ist, und ziehen Sie die benötigte Menge länger wirksames Insulin auf.
8. Ziehen Sie die Nadel heraus und legen Sie die Spritze so ab, dass die Nadel nicht mit irgendwelchen Gegenständen in Berührung kommt.

*Injektion einer Dosis*

1. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus.
2. Reinigen Sie die Haut gemäß den Anweisungen.
3. Stabilisieren Sie die Haut, indem Sie sie spannen oder eine größere Fläche zusammendrücken. Führen Sie die Nadel gemäß den Anweisungen ein und injizieren Sie entsprechend.
4. Ziehen Sie die Nadel heraus und üben Sie auf die Injektionsstelle für ein paar Sekunden leichten Druck aus. Reiben Sie die Stelle nicht.
5. Entsorgen Sie Spritze und Nadel sicher.
6. Die Injektionsstelle sollte stets gewechselt werden, so dass nicht öfter als circa einmal im Monat in dieselbe Stelle gespritzt wird.

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Hinweise für die Anwendung und Handhabung

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml in einer Patrone ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze, intravenösen Injektion oder Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

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.

Insulin-lispro-Sanofi-Patronen sind mit den Pens JuniorSTAR, Tactipen, AllStar oder AllStar PRO gemäß der entsprechenden

Bedienungsanleitung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Vorbereitung einer Dosierung*

Überprüfen Sie die Insulin-lispro-Sanofi-Lösung. Sie sollte klar und farblos sein. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn es trüb, dickflüssig oder leicht verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind.

Die folgende Beschreibung ist allgemein gehalten. Hinsichtlich Einlegen der Patrone, Aufsetzen der Nadel und Verabreichung der Insulininjektion müssen für den jeweiligen Pen die Anweisungen des Herstellers befolgt werden.

#### *Injektion einer Dosis*

1. Waschen Sie Ihre Hände.
2. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus.
3. Reinigen Sie die Haut gemäß den Anweisungen.
4. Nehmen Sie die äußere Schutzkappe von der Nadel ab.
5. Stabilisieren Sie die Haut, indem Sie sie spannen oder eine größere Fläche zusammendrücken. Führen Sie die Nadel gemäß den Anweisungen 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 stets gewechselt werden, so dass nicht öfter als circa einmal im Monat in dieselbe Stelle gespritzt wird.

#### Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (SoloStar)

#### Hinweise für die Anwendung und Handhabung

Insulin lispro Sanofi 100 Einheiten/ml in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze, intravenösen Injektion oder Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

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

Überprüfen Sie die Insulin-lispro-Sanofi-Lösung. Sie sollte klar und farblos sein. Verwenden Sie Insulin lispro Sanofi nicht, wenn es trüb, dickflüssig oder leicht verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind.

Vor Gebrauch des Fertigpens muss die Bedienungsanleitung sorgfältig gelesen werden. Die Bedienungsanleitung ist Teil der Gebrauchsinformation. Der Fertigpen ist gemäß den Vorschriften der Bedienungsanleitung anzuwenden.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Frankreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1203/001-008

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. Juli 2017

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2018

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

#### **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010  
Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 21 131  
E-Mail: [medinfo.de@sanofi.com](mailto:medinfo.de@sanofi.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt