

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyumjev 200 eenheden/ml KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 200 eenheden insuline lispro* (overeenkomend met 6,9 mg).

Iedere voorgevulde pen bevat 600 eenheden insuline lispro in 3 ml oplossing.

Bij een enkele injectie geeft iedere KwikPen 1 – 60 eenheden af in stappen van 1 eenheid.

*geproduceerd in *E. coli* met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lyumjev is een maaltijdinsuline voor subcutane injectie en dient 0 tot 2 minuten vóór het begin van de maaltijd te worden toegediend met de mogelijkheid tot toediening tot maximaal 20 minuten na het begin van de maaltijd (zie rubriek 5.1).

Bij de aanvangsdosering dient rekening gehouden te worden met het type diabetes, gewicht van de patiënt en de bloedglucosewaarden.

De snel intredende werking moet worden overwogen wanneer Lyumjev wordt voorgeschreven (zie rubriek 5.1). Voortgezette aanpassing van de dosering van Lyumjev dient te worden gebaseerd op de metabole behoefte van de patiënt, resultaten van controles van de bloedglucose en de doelstelling betreffende glykemische controle. Om het risico op hypoglykemie of hyperglykemie te minimaliseren kunnen aanpassingen van de dosering nodig zijn bij het overschakelen van een andere insuline, bij veranderingen in lichamelijke activiteit, veranderingen in gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen,

veranderingen in maaltijdpatronen (d.w.z. hoeveelheid en type voedsel, tijdstip van voedselinname), veranderingen in de nier- of leverfunctie of gedurende acute ziekte (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Overschakelen van een ander maaltijdinsulinegeneesmiddel

Bij het overzetten van een andere maaltijdinsuline op Lyumjev, kan de verandering op basis van eenheid-op-eenheid worden gedaan. De sterkte van insuline-analogen, inclusief Lyumjev wordt uitgedrukt in eenheden. Eén (1) eenheid Lyumjev komt overeen met 1 internationale eenheid (IE) humane insuline of andere snelwerkende insuline-analogen.

Gemiste doses

Patiënten die een maaltijddosis vergeten moeten hun bloedglucosespiegel controleren om te besluiten of een dosis insuline nodig is, en dienen hun gebruikelijke dosering bij de volgende maaltijd te vervolgen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Lyumjev zijn vastgesteld bij oudere patiënten in de leeftijd van 65 tot 75 jaar. Nauwgezette controle van de glucosespiegel wordt aanbevolen en de insulinedosering dient op individuele basis te worden aangepast (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2). De therapeutische ervaring bij patiënten met een leeftijd ≥ 75 jaar is beperkt.

Nierfunctiestoornis

Bij een nierfunctiestoornis kan de insulinebehoefte verminderd zijn. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient het controleren van de glucosespiegel geïntensiveerd te worden en de dosering op een individuele basis te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

De insulinebehoefte kan verminderd zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis vanwege een verminderde capaciteit voor de gluconeogenese en een verminderde insulineafbraak. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis dient het controleren van de glucosespiegel geïntensiveerd te worden en de dosering op een individuele basis te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lyumjev 200 eenheden/ml bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Vóór het starten met Lyumjev moeten patiënten worden getraind in het juiste gebruik en de juiste injectietechniek. Patiënten moet worden verteld om:

- voor toediening altijd het insuline-etiket te controleren.
- Lyumjev voor gebruik visueel te controleren en bij aanwezigheid van vaste deeltjes of verkleuring het middel af te voeren.
- de injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- ervoor te zorgen dat er bij het injecteren niet een bloedvat wordt aangeprikt.
- de naald na iedere injectie af te voeren.
- hulpmiddelen weg te gooien als een onderdeel er kapot of beschadigd uitziet.
- een reservehulpmiddel bij zich te hebben voor het geval dat een toedieningssysteem kapotgaat.

Lyumjev moet subcutaan in de buik, bovenarm, dij of billen worden geïnjecteerd (zie rubriek 5.2).

Lyumjev dient in het algemeen te worden gebruikt in combinatie met een middellang- of langwerkende insuline. Er moet een andere injectieplaats worden gekozen als tegelijkertijd een andere insuline wordt geïnjecteerd.

De Lyumjev 200 eenheden/ml KwikPen is alleen geschikt voor subcutane injecties.

Lyumjev 200 eenheden/ml mag niet worden toegediend via een subcutane insuline-infusiepomp (CSII) voor continue toediening.

Lyumjev 200 eenheden/ml mag niet intraveneus worden toegediend.

Lyumjev is beschikbaar in twee concentraties: Lyumjev 200 eenheden/ml KwikPen en Lyumjev 100 eenheden/ml KwikPen. Zie de afzonderlijke SmPC voor Lyumjev 100 eenheden/ml KwikPen. De KwikPen geeft 1 – 60 eenheden af in stappen van 1 eenheid in een enkele injectie. Het aantal eenheden insuline wordt getoond in het doseervenster van de pen, onafhankelijk van de sterkte en bij het overzetten van een patiënt op een nieuwe concentratie of op een pen met een andere dosisstap dient er geen dosisomzetting plaats te vinden.

Voor gedetailleerde gebruiksinstructies, wordt verwezen naar de instructies die met de bijsluiter geleverd worden.

Om de mogelijke overdracht van ziekte te voorkomen, mag elke pen door slechts één patiënt worden gebruikt, zelfs als de naald is vervangen.

4.3 Contra-indicaties

Hypoglykemie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende geneesmiddel goed geregistreerd worden.

Hypoglykemie

Hypoglykemie is de vaakst optredende bijwerking van insulinetherapie. Het tijdstip van de hypoglykemie weerspiegelt gewoonlijk het tijd/werkingsprofiel van de toegediende insulineformuleringen. Vanwege de eerder intredende werking van Lyumjev kan hypoglykemie zich na een injectie eerder voordoen dan bij andere maaltijdinsulines (zie rubriek 5.1).

Hypoglykemie kan plotseling optreden en symptomen kunnen bij ieder individu verschillen en over tijd veranderen bij hetzelfde individu. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot flauwvallen en bewusteloosheid, kan levensbedreigend zijn of de dood veroorzaken. De waarschuwingssymptomen van hypoglykemie kunnen bij patiënten die langdurig diabetes hebben, minder uitgesproken zijn.

Hyperglykemie

Het gebruik van inadequate doseringen of stopzetten van de behandeling kan tot hyperglykemie leiden en diabetische ketoacidose; condities die in potentie dodelijk zijn.

Patiënten moeten worden getraind in het herkennen van de tekenen en verschijnselen van een ketoacidose, en ervoor zorgen dat zij onmiddellijk hulp krijgen als een ketoacidose wordt vermoed.

Injectietechniek

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Insulinebehoefte en aanpassing van de dosering

Veranderingen van insuline, insulineconcentratie, fabrikant, type of toedieningsweg kunnen van invloed zijn op de glykemische controle en predisponeren voor hypoglykemie of hyperglykemie. Deze veranderingen moeten met voorzichtigheid worden gemaakt onder nauwgezette medische supervisie en de frequentie van het controleren van glucose dient te worden verhoogd. Bij patiënten met diabetes type 2 kunnen doseringsaanpassingen van een gelijktijdige anti-diabetesbehandeling noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis moet het controleren van glucose geïntensiveerd worden en de dosering op individuele basis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

De insulinebehoefte kan toegenomen zijn gedurende ziekte of in het geval van emotionele stoornissen.

Aanpassing van de dosering kan ook nodig zijn bij verhoogde lichamelijke inspanning van de patiënt of bij verandering van het gebruikelijke dieet. Inspanning direct na de maaltijd kan de kans op hypoglykemie vergroten.

Thiazolidinedionen (TZDs) gebruikt in combinatie met insuline

TZDs kunnen dosisgerelateerde vloeistofretentie veroorzaken met name wanneer zij worden gebruikt in combinatie met insuline. Vloeistofretentie kan leiden tot hartfalen of verergering hiervan. Patiënten die met een insuline en een TZD worden behandeld, moeten worden opgevolgd op tekenen en verschijnselen van hartfalen. Als er zich hartfalen ontwikkelt, overweeg dan om te stoppen met het TZD.

Overgevoeligheid en allergische reacties

Ernstige, levensbedreigende gegeneraliseerde allergie, inclusief anafylaxie, kan optreden bij het gebruik van insulinegeneesmiddelen waaronder Lyumjev. Als er overgevoeligheidsreacties optreden, staak dan het gebruik van Lyumjev.

Medicatiefouten

Patiënten met een gezichtsbeperking dienen Lyumjev niet zonder hulp van een getrainde persoon te gebruiken.

Om medicatiefouten tussen Lyumjev en andere insulines te vermijden dienen patiënten vóór iedere injectie altijd het insuline-etiket te controleren.

Patiënten moeten voor iedere injectie altijd een nieuwe naald gebruiken om infecties en een verstopte naald te voorkomen. Bij een verstopte naald dient deze te worden vervangen door een nieuwe naald.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte verlagen: antidiabetica (oraal of injecteerbaar), salicylaten, sulfonamiden, bepaalde antidepressiva (monoamineoxidaseremmers (MAOI's), selectieve serotonineheropnameremmers), angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of somatostatine-analogen.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte verhogen: orale anticonceptiva, corticosteroiden, schildklierhormonen, danazol, sympathicomimetica, diuretica of groeihormoon.

Alcohol kan het bloedglucoseverlagende effect van Lyumjev versterken of verminderen. Het nuttigen van grote hoeveelheden alcohol en gelijktijdig gebruik van insuline kan tot ernstige hypoglykemie leiden.

Bètablokkers kunnen de tekenen en verschijnselen van hypoglykemie maskeren.

TZDs kunnen dosisgerelateerde vloeistofretentie veroorzaken met name wanneer zij worden gebruikt in combinatie met insuline en hartfalen verergeren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 uitkomsten van de zwangerschap) duidt erop dat insuline lispro niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Lyumjev kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Het is van groot belang een goede instelling te handhaven bij een met insuline behandelde (insuline-afhankelijke of zwangerschaps)diabetespatiënt gedurende de zwangerschap. De insulinebehoefte daalt gewoonlijk tijdens het eerste trimester en neemt toe tijdens het tweede en derde trimester. Na de bevalling keert de insulinebehoefte normalerwijze snel terug op waarden van voor de zwangerschap. Patiënten met diabetes dienen te worden geadviseerd hun arts te informeren als zij zwanger zijn of als zwangerschap wordt overwogen. Een zorgvuldige controle van de glucose-instelling is essentieel bij zwangere diabetespatiënten.

Borstvoeding

Lyumjev kan tijdens borstvoeding worden gebruikt. Bij diabetici die borstvoeding geven kan het nodig zijn de insulinedosering en/of het dieet aan te passen.

Vruchtbaarheid

Insuline lispro veroorzaakte geen verminderde vruchtbaarheid in dierstudies.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het vermogen van patiënten zich te concentreren en te reageren kan verminderd zijn als resultaat van een hypoglykemie. Dit kan een risico zijn in situaties waar deze vaardigheden van specifiek belang zijn (bijvoorbeeld tijdens autorijden of bedienen van machines).

Patiënten dienen te worden geadviseerd maatregelen te nemen om een hypoglykemie tijdens het autorijden te vermijden, dit is vooral belangrijk bij patiënten die zich minder of niet bewust zijn van de waarschuwingssignalen van een hypoglykemie of bij patiënten met frequente episoden van hypoglykemie. Onder deze omstandigheden moet overwogen worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hypoglykemie (zeer vaak) is de meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).

De volgende bijwerkingen gerelateerd aan klinische onderzoeken zijn hieronder vermeld als MedDRA-voorkeursterm volgens systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende incidentie (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie			
Huid- en onderhuidaandoeningen			Lipodystrofie Huiduitslag Pruritus	Cutane amyloïdose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reacties op de injectieplaats Allergische reacties*	Oedema	

*Zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

Hypoglykemie is de vaakst waargenomen bijwerking bij patiënten die insuline gebruiken. De incidentie van ernstige hypoglykemie in de 26 weken durende klinische fase 3-studies was 5,5% bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en 0,9% bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie tabel 2 en 3).

De verschijnselen van hypoglykemie, zoals lusteloosheid, verwarring, hartkloppingen, zweten, braken en hoofdpijn komen gewoonlijk plotseling op.

In alle onderzoeken waren er bij toediening van Lyumjev of de comparator (een ander geneesmiddel dat insuline lispro bevat) geen klinisch relevante verschillen in de frequentie van hypoglykemie. In de onderzoeken waarin Lyumjev en de comparator werden toegediend op verschillende tijdstippen in relatie tot de maaltijd, waren er geen klinisch relevante verschillen in de frequentie van hypoglykemie.

Als gevolg van de snellere intrede van werking kan hypoglykemie na een injectie/infusie met Lyumjev eerder optreden in vergelijking met andere maaltijdsulines.

Allergische reacties

Ernstige, levensbedreigende, gegeneraliseerde allergie inclusief anafylaxie, gegeneraliseerde huidreacties, angio-oedeem, bronchospasmen, hypotensie en shock kunnen optreden met alle insulines waaronder Lyumjev.

Reacties op de injectieplaats

Zoals bij andere insuliner therapieën kunnen patiënten met Lyumjev huiduitslag, roodheid, ontsteking, pijn, kneuzingen of jeuk ervaren op de plaats van toediening van de injectie. Deze reacties zijn gewoonlijk licht en verdwijnen gewoonlijk na voortgezette behandeling.

Immunogeniciteit

De toediening van insuline kan de aanmaak van insuline-antistoffen veroorzaken. De aanwezigheid van antistoffen tegen het geneesmiddel had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid van Lyumjev.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Oedeem

Er zijn met insuliner therapie gevallen van oedeem gemeld, in het bijzonder als voorafgaande slechte metabole controle verbeterd is door intensieve insuliner therapie.

Speciale patiëntengroepen

Gebaseerd op resultaten uit klinische onderzoeken met insuline lispro wijzen de frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis in het algemeen niet op enig verschil met de bredere ervaring onder de algemene populatie. De veiligheidsinformatie bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) of patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis is beperkt (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosis veroorzaakt hypoglykemie met bijkomende verschijnselen waaronder lusteloosheid, verwarring, hartkloppingen, zweten, braken en hoofdpijn.

Als er sprake is van een overschot aan insuline lispro in relatie tot voedselinname, energieverbruik of beide kan hypoglykemie optreden. Lichte episodes van hypoglykemie kunnen gewoonlijk met oraal glucose worden behandeld. Meer ernstige episodes met coma, flauwvallen of neurologische stoornissen kunnen worden behandeld met glucagon of geconcentreerd, intraveneus glucose. Voortgezette inname

van koolhydraten en observatie kunnen noodzakelijk zijn, omdat hypoglykemie kan terugkomen na ogenschijnlijk klinisch herstel. Aanpassingen in de dosering van geneesmiddelen, maaltijdpatronen of inspanning kunnen noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, insulines en analogen voor injectie, snelwerkend. ATC-code: A10AB04

Werkingsmechanisme

De voornaamste activiteit van Lyumjev is de regulering van het glucosemetabolisme. Insulines, waaronder insuline lispro, de werkzame stof in Lyumjev, oefenen hun specifieke werking uit via binding aan insulinereceptoren. Receptorgebonden insuline verlaagt de bloedglucose door stimulatie van de perifere opname van glucose door skeletspierweefsel en vet, en door remming van de glucoseproductie in de lever. Insulines remmen lipolyse en proteolyse en vergroten de eiwitsynthese.

Lyumjev is een formulering van insuline lispro die citraat en treprostinil bevat. Citraat verhoogt de lokale vasculaire permeabiliteit en treprostinil induceert lokale vaatverwijding om versnelde absorptie van insuline lispro te bereiken.

Farmacodynamische effecten

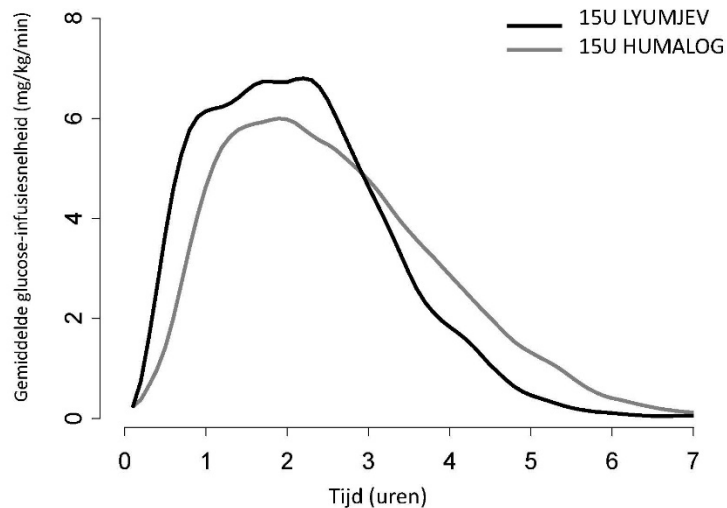
Vroege en late werking van insuline

Er is een glucose-clampstudie uitgevoerd bij 40 patiënten met diabetes type 1 die Lyumjev en Humalog subcutaan kregen toegediend in een enkele dosis van 15 eenheden. De resultaten worden vermeld in figuur 1.

Van Lyumjev is aangetoond dat het op eenheidsbasis equipotent is met Humalog, maar het effect is sneller en met een kortere werkingsduur.

- Intrede van werking van Lyumjev was 20 minuten na dosering, 11 minuten sneller dan met Humalog.
- In vergelijking met Humalog gaf Lyumjev tijdens de eerste 30 minuten na dosering een 3-maal grotere glucoseverlagende werking.
- Het maximum van de glucoseverlagende werking van Lyumjev trad op tussen 1 en 3 uur na injectie.
- De late insulinewerking, vanaf 4 uur tot aan het einde van de glucoseclamp, was 54% lager met Lyumjev dan met Humalog.
- De duur van de werking van Lyumjev was 5 uur, 44 minuten korter dan van Humalog.
- Het totaal aan glucose dat werd geïnfundeerd tijdens de clamp was vergelijkbaar tussen Lyumjev en Humalog.

Figuur 1. Gemiddelde glucose-infusiesnelheid (GIR) bij patiënten met diabetes type 1 na subcutane injectie van Lyumjev of Humalog (dosis van 15 eenheden)



Evenzo werd bij patiënten met diabetes type 2 een snellere vroege insulinerwerking en een verminderde late insulinerwerking waargenomen met Lyumjev.

Binnen het therapeutische doseringsbereik nam het totaal en het maximum van de bloedglucoseverlagende werking van Lyumjev toe met de dosis. Bij toediening van Lyumjev in de buik, bovenarm of dij waren de vroege intrede en totale insulinerwerking vergelijkbaar.

Verlaging van postprandiale glucose (PPG)

In vergelijking met Humalog verminderde Lyumjev de PPG gedurende een gestandaardiseerde maaltijdtest over de volledige periode van de maaltijdtest van 5 uur (verandering van de AUC (0-5 uur) vóór de maaltijd).

- Gedurende de periode van de maaltijdtest van 5 uur verminderde Lyumjev, in vergelijking met Humalog, bij patiënten met diabetes type 1 de PPG met 32% wanneer gegeven aan het begin van de maaltijd en 18% wanneer gegeven 20 minuten na het begin van de maaltijd.
- Gedurende de periode van de maaltijdtest van 5 uur verminderde Lyumjev, in vergelijking met Humalog, bij patiënten met diabetes type 2 de PPG met 26% wanneer gegeven aan het begin van de maaltijd en 24% wanneer gegeven 20 minuten na het begin van de maaltijd.

Vergelijking tussen Lyumjev 200 eenheden/ml en Lyumjev 100 eenheden/ml

De maximale en totale glucoseverlaging waren vergelijkbaar tussen Lyumjev 200 eenheden/ml of Lyumjev 100 eenheden/ml. Bij het overzetten van een patiënt tussen de sterktes is geen conversie van de dosering vereist.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Lyumjev is geëvalueerd in 3 gerandomiseerde, met werkzame stof gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen.

Diabetes type 1 – Volwassenen

Het PRONTO-T1D was een ‘*treat-to-target*’-onderzoek van 26 weken naar de werkzaamheid van Lyumjev onder 1222 patiënten die een behandeling met meerdere injecties per dag ondergingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel Lyumjev, geblindeerd, bij de maaltijd, Humalog, geblindeerd, bij de maaltijd of Lyumjev, open-label, na de maaltijd, allen in combinatie met ofwel insuline glargine of insuline degludec. Lyumjev of Humalog bij de maaltijd werd geïnjecteerd 0 tot 2 minuten vóór de maaltijd en Lyumjev na de maaltijd werd geïnjecteerd 20 minuten na het begin van de maaltijd.

De resultaten van de werkzaamheid worden vermeld in tabel 2 en figuur 2.

37,4% van de patiënten behandeld met Lyumjev bij de maaltijd, 33,6% van de patiënten behandeld met Humalog bij de maaltijd en 25,6% van de patiënten behandeld met Lyumjev na de maaltijd bereikten de HbA1c-streefwaarde van < 7%.

Basaal-, bolus- en totale insuline waren hetzelfde tussen de onderzoeksgroepen na 26 weken.

Na de periode van 26 weken gingen de geblindeerde onderzoeksgroepen door tot 52 weken. De HbA1c was niet statistisch significant verschillend tussen de behandelingen op het eindpunt van 52 weken.

Tabel 2. Resultaten van het klinisch onderzoek met basaal-bolusregime van 26 weken bij patiënten met diabetes type 1

	Lyumjev bij de maaltijd + basale insuline	Humalog bij de maaltijd + basale insuline	Lyumjev na de maaltijd + basale insuline
Aantal gerandomiseerde deelnemers (N)	451	442	329
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde → week 26	7,34 → 7,21	7,33 → 7,29	7,36 → 7,42
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-0,13	-0,05	0,08
Behandelingsverschil	-0,08 [-0,16, -0,00] ^C		0,13 [0,04, 0,22] ^D
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Uitgangswaarde → week 26	56,7 → 55,3	56,7 → 56,1	56,9 → 57,6
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-1,4	-0,6	0,8
Behandelingsverschil	-0,8 [-1,7, 0,00] ^C		1,4 [0,5, 2,4] ^D
Postprandiale glucose-excursie na 1 uur (mg/dl)^A			
Uitgangswaarde → week 26	77,3 → 46,4	71,5 → 74,3	76,3 → 87,5
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-28,6	-0,7	12,5
Behandelingsverschil	-27,9 [-35,3, -20,6] ^{C,E}		13,2 [5,0, 21,4] ^D
Postprandiale glucose-excursie na 1 uur (mmol/l)^A			
Uitgangswaarde → week 26	4,29 → 2,57	3,97 → 4,13	4,24 → 4,86
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-1,59	-0,04	0,70
Behandelingsverschil	-1,55 [-1,96, -1,14] ^{C,E}		0,73 [0,28, 1,19] ^D
Postprandiale glucose-excursie na 2 uur (mg/dl)^A			
Uitgangswaarde → week 26	112,7 → 72,7	101,6 → 103,9	108,0 → 97,2
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-34,7	-3,5	-10,2
Behandelingsverschil	-31,2 [-41,1, -21,2] ^{C,E}		-6,7 [-17,6, 4,3] ^D
Postprandiale glucose-excursie na 2 uur (mmol/l)^A			
Uitgangswaarde → week 26	6,26 → 4,04	5,64 → 5,77	5,99 → 5,40
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-1,93	-0,20	-0,56
Behandelingsverschil	-1,73 [-2,28, -1,18] ^{C,E}		-0,37 [-0,98, -0,24] ^D
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde → week 26	77,3 → 77,9	77,3 → 78,2	77,6 → 78,1
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	0,6	0,8	0,7
Behandelingsverschil	-0,2 [-0,6, 0,1] ^A		-0,1 [-0,5, 0,3] ^D
Ernstige hypoglykemie^B (% patiënten)	5,5%	5,7%	4,6%

Week 26 en verandering van uitgangswaarden zijn gebaseerd op de gemiddelden van de kleinste kwadraten (aangepaste gemiddelden). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval staat vermeld tussen “[]”.

^A Maaltijdtest

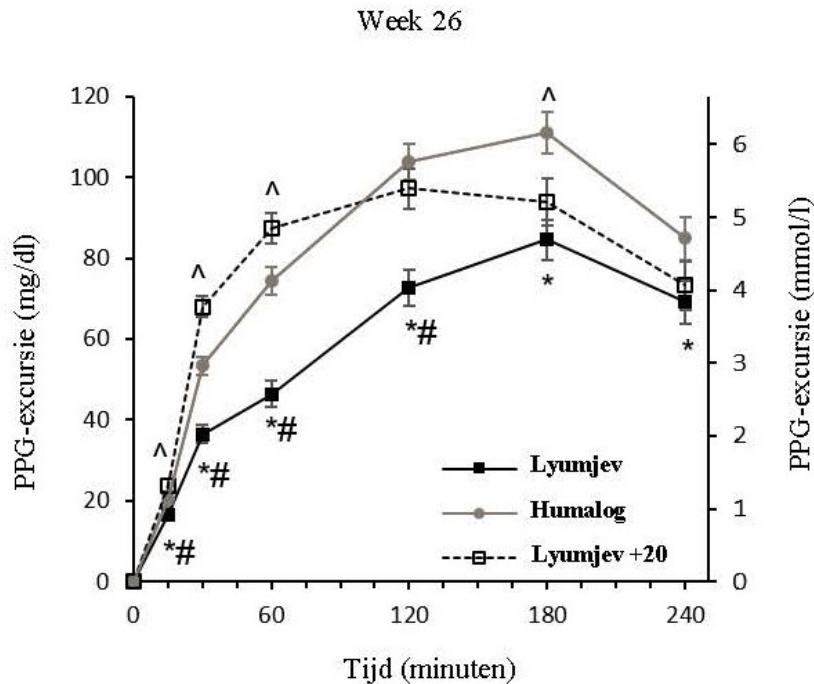
^B Ernstige hypoglykemie is gedefinieerd als een episode waarbij vanwege neurologische stoornissen assistentie van een andere persoon is vereist.

^C Het verschil geldt voor Lyumjev bij de maaltijd – Humalog bij de maaltijd.

^D Het verschil geldt voor Lyumjev na de maaltijd – Humalog bij de maaltijd.

^E Statistisch significant ten gunste van Lyumjev bij de maaltijd.

Figuur 2. Tijdsverloop van de excursie van de bloedglucose tijdens gemengde maaltijdolerantietest op week 26 bij patiënten met diabetes type 1



PPG = postprandiale glucose

Lyumjev en Humalog toegediend bij de maaltijd

Lyumjev + 20 = Lyumjev geïnjecteerd 20 minuten na het begin van de maaltijd

*p < 0,05 voor paarsgewijze vergelijking op Lyumjev versus Humalog

^p < 0,05 voor paarsgewijze vergelijking op Lyumjev + 20 versus Humalog

#p < 0,05 voor paarsgewijze vergelijking op Lyumjev + 20 versus Lyumjev

Continue glucose monitoring (CGM) bij diabetes type 1 – Volwassenen

Een subset van patiënten (N = 269) nam deel aan een evaluatie van de 24 uren ambulante glucoseprofielen vastgelegd met behulp van geblindeerde CGM. Vergeleken met patiënten behandeld met Humalog lieten patiënten behandeld met Lyumjev bij de maaltijd op het evaluatiepunt van 26 weken een statistisch significante verbetering van de PPG-controle tijdens de beoordeling van glucose-excursies met CGM zien of een oplopende *area under the curve* (AUC) 0 – 2 uur, 0 – 3 uur en 0 – 4 uur na de maaltijden met CGM. Patiënten behandeld met Lyumjev bij de maaltijd meldden een statistisch significant langere tijdspanne (06.00 uur tot middernacht) met een bereik van 603 minuten (3,9 tot 10 mmol/l, 71 – 180 mg/dl) en een bereik van 396 minuten (3,9 tot 7,8 mmol/l, 71 tot 140 mg/dl), 44 resp. 41 minuten langer dan bij patiënten op Humalog.

Diabetes type 2 – Volwassenen

Het PRONTO-T2D was een ‘*treat-to-target*’-onderzoek van 26 weken naar de werkzaamheid van Lyumjev onder 673 patiënten die werden gerandomiseerd naar ofwel Lyumjev, geblindeerd, bij de maaltijd of naar Humalog, geblindeerd, bij de maaltijd, beide in combinatie met een basale insuline

(insuline glargine of insuline degludec) in een basaal-bolusregime. Lyumjev bij de maaltijd of Humalog bij de maaltijd werd geïnjecteerd 0 tot 2 minuten vóór de maaltijd. De werkzaamheidsresultaten worden getoond in tabel 3 en figuur 3.

58,2% van de patiënten behandeld met Lyumjev bij de maaltijd en 52,5% van de patiënten behandeld met Humalog bij de maaltijd bereikten een HbA1c-streefwaarde van < 7%.

De basaal-, bolus-, en totale insulinedoses in de onderzoeksgroepen waren aan het einde van het onderzoek vergelijkbaar.

Tabel 3. Resultaten van het klinisch onderzoek met basaal-bolusregime van 26 weken bij patiënten met diabetes type 2

	Lyumjev bij de maaltijd + basale insuline	Humalog bij de maaltijd + basale insuline
Aantal gerandomiseerde deelnemers (N)	336	337
HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde → week 26	7,28→6,92	7,31→6,86
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-0,38	-0,43
Behandelingsverschil	0,06 [-0,05, 0,16]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Uitgangswaarde → week 26	56,0→52,1	56,4→51,5
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-4,1	-4,7
Behandelingsverschil	0,6 [-0,6, 1,8]	
Postprandiale glucose-excursie na 1 uur (mg/dl)^A		
Uitgangswaarde → week 26	76,6→63,1	77,1→74,9
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-13,8	-2,0
Behandelingsverschil	-11,8 [-18,1, -5,5] ^C	
Postprandiale glucose-excursie na 1 uur (mmol/l)^A		
Uitgangswaarde → week 26	4,25→3,50	4,28→4,16
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-0,77	-0,11
Behandelingsverschil	-0,66 [-1,01, -0,30] ^C	
Postprandiale glucose-excursie na 2 uur (mg/dl)^A		
Uitgangswaarde → week 26	99,3→80,4	99,6→97,8
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-19,0	-1,6
Behandelingsverschil	-17,4 [-25,3, -9,5] ^C	
Postprandiale glucose-excursie na 2 uur (mmol/l)^A		
Uitgangswaarde → week 26	5,51→4,47	5,53→5,43
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-1,06	-0,09
Behandelingsverschil	-0,96 [-1,41, -0,52] ^C	
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde → week 26	89,8→91,3	90,0 →91,6
Verandering t.o.v. de uitgangswaarde	1,4	1,7
Behandelingsverschil	-0,2 [-0,7, 0,3]	
Ernstige hypoglykemie (% patiënten)^B	0,9%	1,8%

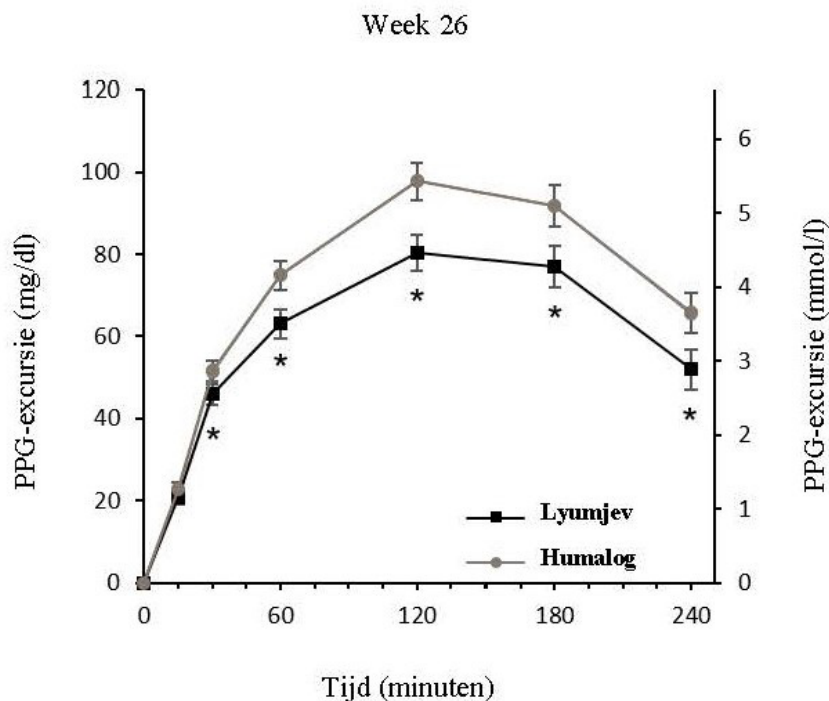
Week 26 en verandering van uitgangswaarden zijn gebaseerd op de gemiddelden van de kleinste kwadraten (aangepaste gemiddelden). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval staat vermeld tussen “[]”. Het verschil betreft Lyumjev bij de maaltijd – Humalog bij de maaltijd.

^A Maaltijdtest

^B Ernstige hypoglykemie is gedefinieerd als een episode waarbij vanwege neurologische stoornissen assistentie van een andere persoon is vereist.

^C Statistisch significant ten gunste van Lyumjev bij de maaltijd.

Figuur 3. Tijdsverloop van de excursie van de bloedglucose tijdens gemengde maaltijdolerantietest op week 26 bij patiënten met diabetes type 2



PPG = postprandiale glucose

Lyumjev en Humalog toegediend bij de maaltijd

Gegevens zijn kleinste kwadraten (SF), * $p < 0,05$

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In de twee klinische studies van 26 weken (PRONTO-T1D en PRONTO-T2D), hadden 187 van 1.116 (17%) met Lyumjev behandelde patiënten met diabetes type 1 of diabetes type 2 een leeftijd ≥ 65 jaar en 18 van 1.116 (2%) waren ≥ 75 jaar. In het algemeen werden er tussen oudere patiënten en jongere patiënten geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In vergelijking met Humalog was de absorptie van insuline lispro sneller en de duur van de blootstelling aan insuline lispro korter na een injectie met Lyumjev bij gezonde deelnemers en patiënten met diabetes. Bij patiënten met diabetes type 1:

- kwam insuline lispro ongeveer 1 minuut na injectie met Lyumjev in de circulatie, hetgeen 5 minuten sneller was dan met Humalog.
- was de tijd tot aan 50% van de maximale concentratie met Lyumjev 14 minuten korter vergeleken met Humalog.
- was er na injectie met Lyumjev tijdens de eerste 15 minuten zeven keer meer insuline lispro in de circulatie vergeleken met Humalog en tijdens de eerste 30 minuten drie keer meer insuline lispro vergeleken met Humalog.
- werd na toediening van Lyumjev de tijd tot aan de maximale concentratie insuline lispro na

- 57 minuten bereikt.
- was er na toediening van Lyumjev na 3 uur 41% minder insuline lispro in circulatie vergeleken met Humalog.
 - was de duur van de blootstelling aan insuline lispro voor Lyumjev 60 minuten korter vergeleken met Humalog.
 - waren de totale blootstelling aan insuline lispro (ratio en 95%-BI van 1,03 (0,973, 1,09) en de maximale concentratie (ratio en 95%-BI van 1,06 (0,97, 1,16) vergelijkbaar tussen Lyumjev en Humalog.

Bij patiënten met diabetes type 1 was voor Lyumjev de dag-tot-dag variabiliteit [% coëfficiënt van variatie - CV%] voor de totale blootstelling aan insuline lispro (AUC, 0 – 10 uur) 13% en 23% voor de maximale concentratie insuline lispro (C_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van insuline lispro na subcutane toediening van Lyumjev in de buik, bovenarm en dij was ongeveer 65%. De versnelde absorptie van insuline lispro wordt onafhankelijk van de injectieplaats (buik, bovenarm en dij) gehandhaafd. Er zijn geen gegevens van blootstelling beschikbaar na injectie in de billen.

De maximale concentratie en de tijd tot de maximale concentratie waren vergelijkbaar voor het buik- en bovenarmgebied; voor de dij was de tijd tot de maximale concentratie langer en de maximale concentratie lager.

Binnen het doseringsgebied van 7 eenheden tot 30 eenheden namen de totale blootstelling aan insuline lispro en de maximale concentratie van insuline lispro proportioneel toe met oplopende subcutane doses Lyumjev.

Vergelijking tussen Lyumjev 200 eenheden/ml en Lyumjev 100 eenheden/ml

De resultaten van een studie bij gezonde deelnemers toonden aan dat Lyumjev 200 eenheden/ml na toediening van een enkele dosis van 15 eenheden, bioequivalent is aan Lyumjev 100 eenheden/ml betreffende het gebied onder de curve van de serumconcentratie van insuline lispro vanaf tijdstip nul tot oneindig en betreffende de maximale concentratie insuline lispro. De versnelde absorptie van insuline lispro na toediening van Lyumjev 200 eenheden/ml was vergelijkbaar met die van Lyumjev 100 eenheden/ml. Bij het overzetten van een patiënt tussen de sterktes is er geen conversie van de dosering vereist.

Distributie

Na intraveneuze toediening van Lyumjev als een bolusinjectie met een dosis van 15 eenheden aan gezonde deelnemers, was het geometrische gemiddelde (CV%) van het verdelingsvolume van insuline lispro (V_d) 34 liter (30%).

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van Lyumjev als een bolusinjectie met een dosis van 15 eenheden aan gezonde deelnemers, was het geometrische gemiddelde (CV%) van de klaring van insuline lispro 32 l/uur (22%) en de mediane halfwaardetijd van insuline lispro 44 minuten.

Speciale patiëntengroepen

Bij volwassen personen hadden leeftijd, geslacht en ras geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van Lyumjev.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische verschillen tussen Lyumjev en Humalog waren bij kinderen en adolescenten in het algemeen vergelijkbaar en zoals waargenomen bij volwassenen. Na een subcutane injectie liet Lyumjev

bij kinderen (8 - 11 jaar) en adolescenten (12 - 17 jaar) een versnelde absorptie zien met een hogere vroege blootstelling aan insuline lispro waarbij de totale blootstelling, maximale concentratie en tijd tot de maximale concentratie vergelijkbaar was met Humalog.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Van nier- of leverfunctiestoornissen is niet bekend dat deze een weerslag hebben op de farmacokinetiek van insuline lispro.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit na blootstelling aan insuline lispro.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Magnesiumchloridehexahydraat
Metacresol
Natriumcitraatdihydraat
Trepstinilnatrium
Zinkoxide
Water voor injectie
Zoutzuur en natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met een andere insuline of andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Vóór gebruik

2 jaar

Na het eerste gebruik

28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór gebruik

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet bevriezen.

In de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na het eerste gebruik

Niet in de koelkast bewaren.

Beneden 30°C bewaren.

Niet bevriezen.
Houd de dop op de pen, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I heldere, glazen patronen, afgesloten met stopjes die verzegeld zijn met aluminium afdekdopjes en halobutyl zuigerkoppen.

De 3-ml patronen zijn ingesloten in een wegwerpinjectiepen “KwikPen”.

Het geneesmiddel is verpakt in een witte omdoos met donkerblauwe banden en donkerblauwe- en lichtblauwe geruite banden en een afbeelding van de pen. Op de omdoos en het etiket is de insulinersterkte gemarkeerd in een kader met een gele achtergrond. Er is een geel waarschuwingsetiket op de patroonhouder: “Alléén gebruiken met deze pen, anders kan een ernstige overdosering optreden.”. De KwikPen is taupe, de doseerknop is taupe met verhoogde randen aan de zijkant.

3-ml KwikPen: verpakkingen van 2 voorgevulde pennen, 5 voorgevulde pennen of een multiverpakking van 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lyumjev dient helder en kleurloos te zijn. Het mag niet worden gebruikt als het troebel is, verkleurd is of als er vaste deeltjes of klontjes te zien zijn.

Lyumjev mag niet worden gebruikt als het bevroren is geweest.

Vóór elk gebruik moet er altijd een nieuwe naald worden gebruikt. Naalden mogen niet worden hergebruikt. Naalden worden niet meegeleverd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1422/013
EU/1/20/1422/014
EU/1/20/1422/015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 november 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>