

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Lyumjev® 100 jednotiek/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Lyumjev® 100 jednotiek/ml injekčný roztok v náplni  
Lyumjev® 100 jednotiek/ml KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Lyumjev® 100 jednotiek/ml Junior KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Lyumjev® 100 jednotiek/ml Tempo Pen injekčný roztok v naplnenom pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 100 jednotiek inzulínu-lispra\* (ekvivalent 3,5 mg).

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 jednotiek inzulínu-lispra v 10 ml roztoku.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v náplni

Každá náplň obsahuje 300 jednotiek inzulínu-lispra v 3 ml roztoku.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere Lyumjev 100 jednotiek/ml Tempo Pen injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu-lispra v 3 ml roztoku.  
Každé naplnené pero dávkuje 1-60 jednotiek v krokoch po 1 jednotke v jednej injekcii.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml Junior KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu-lispra v 3 ml roztoku.  
Každý Junior KwikPen dávkuje 0,5 - 30 jednotiek v krokoch po 0,5 jednotke v jednej injekcii.

\* vyprodukované v *E. coli* technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný, vodný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí od 1 roku s diabetes mellitus.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Lyumjev je prandiálny inzulín na subkutánnu injekciu a má sa podávať nula až dve minúty pred začiatkom jedla, s možnosťou podať ho až 20 minút od začiatku jedla (pozri časť 5.1).

Lyumjev 100 jednotiek/ml je vhodný na podávanie kontinuálnej subkutánnej inzulínovej infúzie (CSII) a používa sa ako bolusový aj bazálny inzulín.

Počiatočná dávka má zohľadniť typ diabetu, hmotnosť pacienta a hladinu cukru v jeho krvi.

Pri predpisovaní Lyumjevu sa musí zvážiť jeho rýchly nástup účinku (pozri časť 5.1). Postupné nastavovanie dávky Lyumjevu má vychádzať z metabolických potrieb pacienta, výsledkov monitorovania cukru v krvi a z cieľa glykemickej kontroly. Pri prechode z iného inzulínu môže byť potrebná úprava dávkovania spolu so zmenami fyzickej aktivity, zmenami súbežne užívaných liekov, zmenami spôsobu stravovania (t.j. množstvo a druh jedla, načasovanie príjmu potravy), zmenami funkcie obličiek alebo pečene alebo pri akútnom ochorení, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie či hyperglykémie (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Prechod z iných prandiálnych inzulínových liekov

Pri prechode z iného prandiálneho inzulínu na Lyumjev sa zmena môže vykonať výmenou jednotky za jednotku. Sila inzulínových analógov vrátane Lyumjevu je vyjadrená v jednotkách. Jedna (1) jednotka Lyumjevu sa rovná 1 medzinárodnej jednotke (IU) ľudského inzulínu alebo 1 jednotke iných rýchlo pôsobiacich inzulínových analógov.

### Vynechané dávky

Pacienti, ktorí si zabudnú podať prandiálnu dávku, musia si sledovať hladinu cukru v krvi, aby sa mohli rozhodnúť, či je potrebné si dávku inzulínu podať a pri ďalšom jedle majú začať znova so svojím obvyklým dávkovacím režimom.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší (≥ 65-roční )*

Bezpečnosť a účinnosť Lyumjevu boli potvrdené u starších pacientov vo veku 65 až 75 rokov. Odporúča sa dôsledné sledovanie hladiny glukózy a dávka inzulínu sa musí individuálne upraviť (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Terapeutické skúsenosti u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sú obmedzené.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Potreba inzulínu sa môže znížiť v prípade výskytu poruchy funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí zintenzívniť monitorovanie hladiny glukózy a dávka sa má upraviť individuálne.

#### *Porucha funkcie pečene*

Potreba inzulínu sa môže znížiť u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu zníženej kapacity pre glukoneogézu a zhoršeného odbúravania inzulínu. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa musí zintenzívniť monitorovanie hladiny glukózy a dávka sa má upraviť individuálne.

#### *Pediatrická populácia*

Lyumjev môžu používať dospelí a deti od 1 roku veku (pozri časť 5.1). Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím Lyumjevu u detí mladších ako 3 roky. Podobne ako u dospelých, dávkovanie sa má upraviť individuálne. Lyumjev sa odporúča podávať nula až dve minúty pred začiatkom jedla, s možnosťou podať až 20 minút po začiatku jedla v prípade potreby.

## Spôsob podávania

Pacienti majú byť poučení o správnom používaní a spôsobe podávania injekcie predtým, ako začnú používať Lyumjev. Pacientom je potrebné povedať, aby:

- vždy pred podaním skontrolovali označenie inzulínu.
- pred použitím, Lyumjev vizuálne skontrolovali, a aby v prípade objavenia pevných častíc alebo zmeny farby roztoku liek zlikvidovali.
- miesta podania injekcie alebo infúzie sa majú meniť rotačne v danej oblasti, aby sa znížilo riziko lipodystrofie a kožnej amyloidózy (pozri časti 4.4 a 4.8)
- mali pri sebe náhradnú alebo alternatívnu pomôcku na podanie lieku pre prípad, že ich pomôcka zlyhá.

## Subkutánná injekcia

Lyumjev sa má podávať subkutánnou injekciou do brucha, hornej časti ramena, stehna alebo sedacieho svalu (pozri časť 5.2).

Lyumjev sa má vo všeobecnosti používať v kombinácii so strednodobo alebo dlhodobo pôsobiacim inzulínom. Ak sa v rovnakom čase podáva aj iný inzulín, má sa použiť iné injekčné miesto.

Pri podávaní injekcie sa treba uistiť, že nedošlo k aplikácii do cievy.

Ak ktorákoľvek časť pomôcky vyzerá poškodená alebo zlomená, má sa zlikvidovať.

Ihla sa má po každom podaní injekcie zlikvidovať.

### *Injekčné liekovky Lyumjev*

Ak je potrebné podať liek subkutánne injekčnou striekačkou, má sa použiť injekčná liekovka.

Injekčná striekačka musí mať stupnicu 100 jednotiek/ml.

Pacienti, používajúci injekčné liekovky, nesmú používať ihly ani injekčné striekačky iných osôb.

### *Náplne Lyumjev*

Lyumjev v náplniach je vhodný len na podanie subkutánnej injekcie pomocou pera na opakované použitie od spoločnosti Lilly.

Náplne Lyumjev sa nesmú používať so žiadnym iným perom na opakované použitie, pretože presnosť dávkovania u iných pier nebola potvrdená.

Pri vkladaní náplne, pripojení ihly a podávaní inzulínovej injekcie je potrebné dodržiavať pokyny pri každom jednotlivom pere.

Za účelom prevencie možného prenosu ochorenia, každú náplň môže používať iba jeden pacient, a to aj v prípade, ak bola vymenená ihla.

### *Lyumjev KwikPen a Lyumjev Tempo Pen*

Na podanie subkutánnej injekcie sú vhodné iba perá KwikPen, Junior KwikPen a Tempo Pen.

Lyumjev KwikPeny sú dostupné v dvoch koncentráciách: v pere Lyumjev 100 jednotiek/ml KwikPen a v pere Lyumjev 200 jednotiek/ml KwikPen. Pozri samostatné SPC pre pero Lyumjev 200 jednotiek/ml KwikPen. Pero KwikPen dávkuje 1 - 60 jednotiek v krokoch po 1 jednotke v jednej injekcii. Pero Lyumjev 100 jednotiek/ml Junior KwikPen dávkuje 0,5 - 30 jednotiek v krokoch po 0,5 jednotky v jednej injekcii.

Lyumjev 100 jednotiek/ml Tempo Pen dávkuje 1 - 60 jednotiek v krokoch po 1 jednotke v jednej injekcii.

Počet inzulínových jednotiek sa zobrazuje v dávkovacom okienku pera nezávisle od koncentrácie a pri prechode pacienta na novú koncentráciu alebo použití pera s iným dávkovacím krokom nie je potrebné vykonať žiadny prepočet dávky.

Pero Lyumjev 100 jednotiek/ml Junior KwikPen je vhodné pre pacientov, ktorí potrebujú jemnejšiu úpravu dávky inzulínu.

Tempo Pen sa môže používať s voliteľným prenosovým modulom Tempo Smart Button (pozri časť 6.6). Tak ako pri ostatných inzulínových injekciách, pri používaní Tempo Pen, modulu Tempo Smart Button a mobilnej aplikácie, má byť pacient poučený, aby si kontroloval hladinu cukru v krvi vtedy, keď zvažuje alebo sa rozhoduje, či si má podať ďalšiu injekciu v prípade, ak si nie je istý, koľko inzulínu si už podal.

Prečítajte si podrobné pokyny na použitie, ktoré sú v návode na použitie, a ten sa dodáva spolu s písomnou informáciou pre používateľa.

Aby sa zabránilo možnému prenosu choroby, každé pero smie používať len jeden pacient, a to aj vtedy, ak si vymení ihlu.

#### *Inzulínová pumpa (CSII)*

Použite pumpu vhodnú na podanie inzulínovej infúzie. Naplňte zásobník pumpy z injekčnej liekovky Lyumjevu 100 jednotiek/ml.

Pacienti používajúci pumpu sa majú riadiť pokynmi, ktoré im boli poskytnuté spolu s pumpou a infúznou súpravou. Spolu s pumpou používajte správny zásobník a katéter.

Pri plnení zásobníka pumpy zabráňte jeho poškodeniu tak, že na plnací systém použijete správnu dĺžku ihly. Infúzna súprava (hadičky a kanyly) sa má meniť v súlade s pokynmi v písomnej informácii o lieku, ktorá sa dodáva spolu s infúznou súpravou.

Porucha pumpy alebo upchatie infúznej súpravy môže mať za následok rýchly nárast hladiny glukózy (pozri časť 4.4).

#### Intravenózne použitie

Ak je potrebné podať intravenóznú injekciu, Lyumjev 100 jednotiek /ml je dostupný v injekčných liekovkách. Tento liek sa nesmie miešať so žiadnym iným inzulínom ani iným liekom okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním pozri v časti 6.6.

Intravenózne podanie Lyumjevu 100 jednotiek/ml sa musí vykonávať pod dohľadom lekára.

### **4.3 Kontraindikácie**

Hypoglykémia.

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Hypoglykémia

Hypoglykémia je najčastejšou nežiaducou reakciou pri inzulínovej liečbe. Načasovanie hypoglykémie obvykle odráža časový profil podávaných inzulínových preparátov.

Hypoglykémia sa v porovnaní s inými prandiálnymi inzulínmi môže objaviť skôr po podaní injekcie/infúzie ako následok rýchlejšieho nástupu účinku Lyumjevu (pozri časť 5.1).

Hypoglykémia sa môže objaviť náhle, príznaky sa môžu medzi jednotlivcami líšiť a u daného jedinca sa môžu v priebehu času meniť. Závažná hypoglykémia môže spôsobiť epileptické záchvaty, môže viesť k bezvedomiu, ohroziť zdravie alebo spôsobiť smrť. Vnímavosť príznakov hypoglykémie môže byť menej výrazná u pacientov s dlhodobým diabetom.

### Hyperglykémia

Užívanie nedostatočných dávok alebo prerušenie liečby môžu viesť k hyperglykémii a diabetickej ketoacidóze, čo sú potenciálne letálne stavy.

Pacienti majú byť poučení, ako rozpoznať prejavy a príznaky ketoacidózy a o okamžitej pomoci pri podozrení na ketoacidózu.

### Injekčná technika

Pacienti musia byť poučení o tom, aby miesto podania injekcie neustále menili, čím sa zníži riziko vzniku lipodystrofie a kožnej amyloidózy. Na miestach s týmito reakciami existuje potenciálne riziko oneskorenej absorpcie inzulínu a zhoršenej kontroly glykémie po podaní inzulínových injekcií.

V prípade náhlej zmeny miesta podania injekcie na nepostihnutú oblasť bol hlásený vznik hypoglykémie. Po zmene miesta podania injekcie sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi a je možné zvážiť úpravu dávky antidiabetík.

### Požiadavky na inzulín a úprava dávok

Zmeny inzulínu, inzulínovej koncentrácie, výrobcu, druhu alebo spôsobu podania môžu mať vplyv na glykemickú kontrolu a môžu byť predispozíciou k hypoglykémii alebo hyperglykémii. Takéto zmeny sa majú uskutočňovať opatrne, pod prísny lekársky dohľad a frekvencia monitorovania hladiny glukózy v krvi sa má zvýšiť. U pacientov s diabetom 2. typu môže byť potrebná úprava dávky súbežnej antidiabetickej liečby (pozri časti 4.2 a 4.5).

U pacientov s poruchami funkcie obličiek alebo pečene sa má zintenzívniť meranie glukózy a upraviť dávku podľa individuálnych potrieb (pozri časť 4.2)

Počas ochorenia alebo emocionálneho rozrušenia sa požiadavky na inzulín môžu zvýšiť.

Úprava dávky môže byť potrebná aj vtedy, ak pacienti vykonávajú zvýšenú fyzickú aktivitu alebo zmenia svoj obvyklý spôsob stravovania. Cvičenie vykonávané hneď po jedle môže zvýšiť riziko hypoglykémie.

## Hyperglykémia a ketoacidóza ako následok poruchy inzulínovej pumpy

Porucha inzulínovej pumpy alebo inzulínovej infúznej súpravy môže rýchlo viesť k hyperglykémii a ketoacidóze. Je potrebná rýchla identifikácia a náprava príčiny hyperglykémie alebo ketózy. Môžu byť potrebné dočasné subkutánne injekcie Lyumjevu.

## Tiazolidíndióny (TZD) použité v kombinácii s inzulínom

TZD môžu spôsobiť od dávky závislé zadržiavanie tekutín, obzvlášť vtedy, ak sa užívajú v kombinácii s inzulínom. Zadržiavanie tekutín môže viesť k zlyhaniu srdca alebo môže zlyhávanie exacerbovať. Pacienti liečení inzulínom a TZD musia byť pozorovaní na prejavy a príznaky srdcového zlyhania. Ak sa vyvinie srdcové zlyhanie, má sa zvažiť ukončenie liečby TZD.

## Hypersenzitivita a alergické reakcie

Pri liečbe inzulínovými liekmi vrátane Lyumjevu sa môže objaviť závažná, život ohrožujúca, generalizovaná alergická reakcia vrátane anafylaktického šoku. Ak sa objavia hypersenzitívne reakcie, liečbu Lyumjevom ukončíte.

## Chyby v liečbe

Lyumjev nemajú používať pacienti so zrakovým postihnutím bez pomoci vyškolenej osoby.

Aby sa zabránilo zámene v liečbe medzi Lyumjevom a inými inzulínmi, musia si pacienti pred každým podaním injekcie skontrolovať označenie inzulínu.

Pacienti majú pri každej injekcii vždy použiť novú ihlu, aby predišli prenosu infekcií a upchatiu ihly. V prípade upchatej ihly, je túto potrebné nahradiť novou ihlou.

## Tempo Pen

Tempo Pen obsahuje magnet (pozri časť 6.5), ktorý môže narúšať funkcie implantovateľných elektronických zdravotníckych pomôcok, ako napríklad kardiostimulátora. Magnetické pole má dosah približne do vzdialenosti 1,5 cm.

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Potrebu inzulínu môžu znížiť tieto látky: antidiabetické lieky (perorálne alebo injekčné), salicyláty, sulfónamidy, niektoré antidepresíva (inhibítory monoaminoxidázy (I-MAO), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), blokátory receptora angiotenzínu II alebo analógy somatostatínu.

Potrebu inzulínu môžu zvýšiť tieto lieky: perorálna antikoncepcia, kortikosteroidy, hormóny štítnej žľazy, danazol, sympatomimetiká, diuretiká alebo rastový hormón.

Alkohol môže zvýšiť alebo znížiť hladinu glukózy v krvi a tak znižovať účinok Lyumjevu. Konzumácia veľkého množstva etanolu súbežne s inzulínom môže viesť k závažnej hypoglykémii.

Beta-blokátory môžu zmierniť prejavy a príznaky hypoglykémie.

TZD môžu spôsobiť od dávky závislé zadržiavanie tekutín, obzvlášť vtedy, ak sa užívajú v kombinácii s inzulínom a môžu exacerbovať zlyhanie srdca.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách (viac ako 1 000 výsledkov tehotenstiev) je dôkazom o nulovej malformatívnej či fetálnej/neonatólnej toxicite inzulínu-lispra. Ak je to klinicky potrebné, Lyumjev sa počas gravidity môže užívať.

Počas gravidity je nevyhnutné udržiavať správnu kontrolu inzulínom liečenej diabetickej pacientky (s inzulín-dependentným alebo gestačným diabetom). Potreba inzulínu počas prvého trimestra obvykle klesá a počas druhého a tretieho trimestra stúpa. Po pôrode sa potreba inzulínu obvykle rýchlo vráti na hodnoty pred graviditou. Pacientky s diabetom majú byť poučené o tom, aby informovali svojho lekára, ak sú gravidné alebo ak graviditu zvažujú. U gravidných pacientok s diabetom je dôsledné monitorovanie glykémie zásadné.

##### Dojčenie

Lyumjev sa môže používať počas dojčenia. Dojčiace diabetičky môžu potrebovať úpravu dávky inzulínu, diéty alebo oboje.

##### Fertilita

V štúdiách na zvieratách inzulín-lispro nepreukázal vplyv na zhoršenie fertility.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Schopnosť pacienta koncentrovať sa a reagovať môže byť v dôsledku hypoglykémie porušená. To môže byť riskantné v situáciách, keď majú tieto schopnosti mimoriadny význam (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov).

Pacienti majú byť poučení o nutnosti zabrániť hypoglykémii počas vedenia vozidla, čo je obzvlášť dôležité u tých osôb, ktoré majú zníženú alebo chýbajúcu vnímavosť varovných príznakov hypoglykémie alebo sa u nich často vyskytujú hypoglykemické epizódy. Za týchto okolností sa má zvážiť vhodnosť vedenia vozidiel.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanou nežiaducou reakciou počas liečby je hypoglykémia (veľmi časté) (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.9).

Nasledujúce súvisiace nežiaduce reakcie z klinických skúšaní sú uvedené nižšie a zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA postupne s klesajúcou frekvenciou výskytu (veľmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; menej časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; zriedkavé:  $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ; veľmi zriedkavé:  $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov).

**Tabuľka č. 1: Nežiaduce účinky**

Trieda orgánových systémov MedDRA	veľmi časté	časté	menej časté	neznáme
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia			
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			lipodystrofia vyrážka svrbenie	kožná amyloidóza
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	reakcie v mieste podania injekcie <sup>a</sup>	reakcie v mieste podania injekcie <sup>b</sup> alergické reakcie* <sup>c</sup>	edém	

<sup>a</sup> Hlásené v PRONTO-Pump-2

<sup>b</sup> Hlásené v PRONTO-T1D, PRONTO-T2D a PRONTO-Peds

\*<sup>c</sup> Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich účinkov

### Opis vybraných nežiaducich účinkov

#### Hypoglykémia

Hypoglykémia je najčastejšie pozorovaná nežiaduca reakcia u pacientov užívajúcich inzulín. V 26. týždni klinických štúdií fázy 3 u dospelých bol výskyt závažnej hypoglykémie 5,5 % u pacientov s diabetom mellitus typu 1 a 0,9 % u pacientov s diabetom mellitus typu 2 (pozri tabuľky 2 a 3). V štúdií PRONTO-Peds bola závažná hypoglykémia hlásená u 0,7 % pediatrických pacientov liečených Lyumjevom.

Príznaky hypoglykémie sa obvykle objavujú náhle. Môžu zahŕňať apatiu, zmätenosť, palpitácie, potenie, vracanie a bolesť hlavy.

Vo frekvencii výskytu hypoglykémie sa v žiadnej štúdií pri podávaní Lyumjevu alebo komparátora (ďalší liek obsahujúci inzulín-lispro) nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely. V štúdiách, v ktorých sa Lyumjev a komparátor podávali v rôznom čase vzhľadom na jedlo, sa vo frekvencii výskytu hypoglykémie neobjavili žiadne klinicky významné rozdiely.

Hypoglykémia sa môže objaviť skôr po injekcii/infúzii Lyumjevu v porovnaní s inými prandiálnymi inzulínmi, ako následok rýchlejšieho nástupu jeho účinku.

#### Alergické reakcie

Závažná, život ohrozujúca, generalizovaná alergia vrátane anafylaktického šoku, generalizované kožné reakcie, angioedém, bronchospazmy, nízky krvný tlak a šok sa môžu objaviť pri akomkoľvek inzulíne vrátane Lyumjevu.

#### Reakcie v mieste podania injekcie/infúzie

Tak, ako pri inej inzulínovej liečbe, u pacientov sa môže v mieste podania injekcie alebo infúzie Lyumjevu objaviť vyrážka, začervenanie, zápal, bolesť, podliatiny alebo svrbenie. Tieto reakcie sú obvykle mierne a zvyčajne vymiznú v priebehu ďalšej liečby.

V štúdiách PRONTO-T1D a PRONTO-T2D (viacnásobné podanie injekcie [MDI, multiple-dose injection]) sa reakcie v mieste podania vyskytli u 2,7 % dospelých pacientov liečených Lyumjevom. Tieto reakcie boli zvyčajne mierne a zvyčajne vymizli v priebehu pokračujúcej liečby. Z 1 116 pacientov, ktorí dostávali Lyumjev, 1 prerušil liečbu kvôli reakciám v mieste podania (< 0,1 %).



V štúdiu PRONTO-Peds sa reakcie v mieste vpichu vyskytli u 6,2 % pediatrických pacientov liečených Lyumjevom. Tieto udalosti boli mierne alebo stredne závažné. Zo 418 pacientov liečených Lyumjevom, 2 prerušili liečbu z dôvodu reakcií v mieste podania (< 0,5 %).

V štúdiu PRONTO-Pump-2 boli reakcie v mieste podania infúzie hlásené u 38 % pacientov liečených Lyumjevom. Väčšina týchto reakcií bola mierna. Z 215 pacientov liečených Lyumjevom, prerušilo liečbu kvôli reakciám v mieste podania infúzie 7 (3,3 %).

### Imunogenita

Podávanie inzulínu môže spôsobiť tvorbu inzulínových protilátok. Prítomnosť protilátok proti lieku nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť Lyumjevu.

### *Poruchy kože a podkožného tkaniva:*

V mieste podania injekcie sa môže vyskytnúť lipodystrofia a kožná amyloidóza, čím sa môže oneskoriť lokálna absorpcia inzulínu. Pravidelné striedanie miesta podanie injekcie v danej oblasti môže pomôcť pri zmiernení týchto reakcií alebo môže týmto reakciám zabrániť (pozri časť 4.4).

### Edém

Prípady edémov počas inzulínovej liečby boli hlásené najmä vtedy, keď v dôsledku intenzívnejšej inzulínoterapie došlo k zlepšeniu predchádzajúcej zlej metabolickej kompenzácie.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť sa skúmala v terapeutickú potvrdzujúcej štúdiu u detí s diabetom 1. typu vo veku od 3 do < 18 rokov. V štúdiu bolo Lyumjevom liečených 418 pacientov. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov pozorovaných u pediatrickej populácie je v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov.

### Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Na základe celkových výsledkov klinických skúšaní s inzulínom-lispro, frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich účinkov pozorovaných u starších pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nepoukazujú na žiadne rozdiely v porovnaní so širšími skúsenosťami v bežnej populácii. Informácie o bezpečnosti u veľmi starých pacientov ( $\geq 75$  rokov) alebo pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sú obmedzené (pozri časť 5.1).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie spôsobuje hypoglykémiu so sprievodnými príznakmi, ktoré zahŕňajú apatiu, zmätenosť, palpitácie, potenie, vracanie a bolesť hlavy.

Hypoglykémia sa môže objaviť ako dôsledok nadbytku inzulínu-lispra v pomere k príjmu potravy, výdaju energie alebo k obom. Mierne epizódy hypoglykémie sa môžu obvykle liečiť perorálnym podaním glukózy. Závažnejšie epizódy s kómou, záchvatom alebo neurologickou poruchou sa môžu liečiť glukagónom alebo koncentrovanou glukózou intravenózne. Po zdanlivej úprave klinického stavu

môže byť potrebný trvalý príjem sacharidov a sledovanie pacienta, pretože hypoglykémia sa môže opakovať. Môžu byť potrebné úpravy dávky lieku, skladby jedla alebo cvičenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, inzulíny a analógy na injekciu, pôsobiace krátkodobo, ATC kód: A10AB04.

#### Mechanizmus účinku

Primárnym účinkom Lyumjevu je regulácia glukózového metabolizmu. Inzulíny vrátane inzulínu-lispra, liečiva v Lyumjeve, prejavujú svoj špecifický účinok prostredníctvom väzby na inzulínové receptory. Inzulín viazaný na receptor znižuje hladinu glukózy v krvi stimuláciou absorpcie periférnej glukózy kostrovým svalstvom a tukom, a tiež inhibíciou produkcie hepatálnej glukózy. Inzulíny inhibujú lipolýzu a proteolýzu a zlepšujú syntézu bielkovín.

Lyumjev je taká forma inzulínu-lispra, ktorá obsahuje citrát a treprostinil. Citrát zvyšuje lokálnu vaskulárnu permeabilitu a treprostinil indukuje lokálnu vazodilatáciu na dosiahnutie rýchlejšej absorpcie inzulínu-lispra.

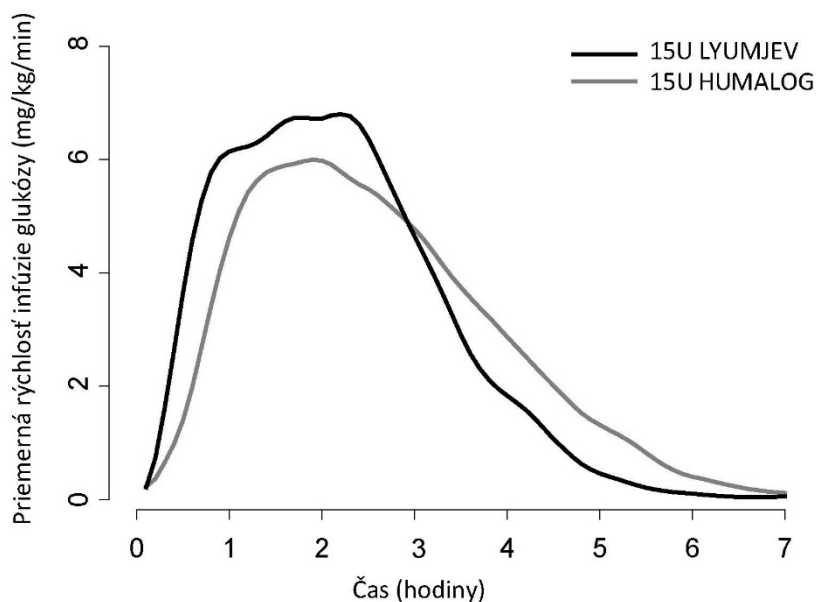
#### Farmakodynamické účinky

##### Skorý a neskorý účinok inzulínu

Štúdia skúmajúca glukózový clamp sa uskutočnila u 40 pacientov s diabetom 1. typu, pričom Lyumjev a Humalog boli podávané subkutánne, 15 jednotiek v jednej dávke. Výsledky sú uvedené na obrázku č. 1. Zistilo sa, že Lyumjev je ekvipotentný s Humalogom ak vymeníme jednotku za jednotku, ale jeho účinok je rýchlejší a má kratšie trvanie účinku.

- Nástup účinku Lyumjevu bol 20 minút po podaní dávky, čiže bol o 11 minút rýchlejší ako u Humalogu.
- V priebehu prvých 30 minút od podania dávky mal Lyumjev v porovnaní s Humalogom 3-násobne vyšší účinok na znižovanie glykémie.
- Maximálny účinok Lyumjevu na znižovanie glykémie sa objavil v čase medzi 1 - 3 hodinami od podania injekcie.
- Neskorší účinok inzulínu, od 4 hodín do konca glukózového clampu, bol o 54 % nižší u Lyumjevu ako u Humalogu.
- Trvanie účinku Lyumjevu bolo 5 hodín, čo je o 44 minút kratšie ako u Humalogu.
- Celkový objem glukózy podanej infúziou v priebehu clampu bol porovnateľný medzi Lyumjevom a Humalogom.

Obrázok č. 1. Priemerná rýchlosť infúzie glukózy (GIR) u pacientov s diabetom 1. typu po subkutánnej injekcii Lyumjevu alebo Humalogu (dávka s 15 jednotkami)



Podobne bol pri Lyumjeve u pacientov s diabetom 2. typu pozorovaný skorší a rýchlejší účinok a znížený neskorý účinok inzulínu.

Celkový a maximálny glukózu znižujúci účinok Lyumjevu sa zvyšoval s dávkou v rámci rozsahu terapeutických dávok. Skorý nástup účinku a celkový inzulínový účinok boli podobné, ak sa Lyumjev podával do brucha, hornej časti ramena alebo stehna.

#### Zníženie postprandiálnej glykémie (PPG)

Lyumjev znižoval PPG v priebehu 5-hodinového štandardizovaného testu jedlom (zmena od predprandiálnej AUC(0 - 5 hod)) v porovnaní s Humalogom.

- V porovnaní s Humalogom, u pacientov s diabetom 1. typu, Lyumjev znižoval PPG v priebehu 5-hodinového testu jedlom o 32 % v prípade, ak bol podávaný na začiatku jedla a o 18 %, ak bol podávaný 20 minút od začiatku jedla.
- V porovnaní s Humalogom, u pacientov s diabetom 2. typu Lyumjev znižoval PPG v priebehu 5-hodinového testu jedlom o 26 % v prípade, ak bol podávaný na začiatku jedla a o 24 %, ak bol podávaný 20 minút od začiatku jedla.

#### Porovnanie Lyumjevu 200 jednotiek/ml a Lyumjevu 100 jednotiek/ml

Maximálne a celkové zníženie hladiny glukózy boli porovnateľné u Lyumjevu 200 jednotiek/ml alebo Lyumjevu 100 jednotiek/ml. Pri prechode pacienta z jednej sily na druhú, konverzia dávky nie je potrebná.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Lyumjevu bola hodnotená v 4 randomizovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní s dospelými pacientmi a v 1 randomizovanom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní s pediatrickými pacientmi s diabetom 1. typu.

### Diabetes 1. typu – dospelí

PRONTO-T1D bolo 26-týždňové „treat-to-target“ (liečba na dosahovanie cieľových hodnôt) klinické skúšanie hodnotiace účinnosť Lyumjevu u 1222 pacientov s viacnásobnou dennou injekčnou liečbou. Pacienti boli randomizovaní buď na zaslepené prandiálne podávanie Lyumjevu, zaslepené prandiálne podávanie Humalogu alebo na otvorené postprandiálne podávanie Lyumjevu, všetky v kombinácii buď s inzulínom glargínom alebo s inzulínom degludekom. Prandiálny Lyumjev alebo Humalog boli injekčne podávané 0 až 2 minúty pred jedlom a postprandiálny Lyumjev bol injekčne podávaný 20 minút od začiatku jedla.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 2 a na obrázku č. 2.

37,4 % pacientov liečených prandiálnym Lyumjevom, 33,6 % pacientov liečených prandiálnym Humalogom a 25,6 % pacientov liečených postprandiálnym Lyumjevom dosiahlo HbA1c s cieľovou hodnotou < 7 %.

V 26. týždni boli dávky bazálneho, bolusového a celkového inzulínu vo všetkých skupinách štúdií podobné.

Po období 26 týždňov pokračovali dve skupiny so zaslepenou liečbou do 52. týždňa. Koncový ukazovateľ - hodnota HbA1c v 52. týždni nevykazovala medzi liečbami štatisticky významný rozdiel.

**Tabuľka č. 2: Výsledky z 26. týždňa bazál-bolusového klinického skúšania u pacientov s diabetom 1. typu**

	<b>Prandiálny Lyumjev + bazálny inzulín</b>	<b>Prandiálny Humalog + bazálny inzulín</b>	<b>Postprandiálny Lyumjev + bazálny inzulín</b>
<b>Počet randomizovaných pacientov (N)</b>	451	442	329
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	7,34 → 7,21	7,33 → 7,29	7,36 → 7,42
Zmena od začiatku liečby	-0,13	-0,05	0,08
Rozdiel v liečbe	-0,08 [-0,16; -0,00] <sup>C</sup>		0,13 [0,04; 0,22] <sup>D</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	56,7 → 55,3	56,7 → 56,1	56,9 → 57,6
Zmena od začiatku liečby	-1,4	-0,6	0,8
Rozdiel v liečbe	-0,8 [-1,7; 0,00] <sup>C</sup>		1,4 [0,5; 2,4] <sup>D</sup>
<b>1-hodinová odchýlka postprandiálnej hladiny glukózy (mg/dl)<sup>A</sup></b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	77,3 → 46,4	71,5 → 74,3	76,3 → 87,5
Zmena od začiatku liečby	-28,6	-0,7	12,5
Rozdiel v liečbe	-27,9 [-35,3; -20,6] <sup>C,E</sup>		13,2 [5,0; 21,4] <sup>D</sup>
<b>1-hodinová odchýlka postprandiálnej hladiny glukózy (mmol/l)<sup>A</sup></b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	4,29 → 2,57	3,97 → 4,13	4,24 → 4,86
Zmena od začiatku liečby	-1,59	-0,04	0,70
Rozdiel v liečbe	-1,55 [-1,96; -1,14] <sup>C,E</sup>		0,73 [0,28; 1,19] <sup>D</sup>
<b>2- hodinová odchýlka postprandiálnej hladiny glukózy (mg/dl)<sup>A</sup></b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	112,7 → 72,7	101,6 → 103,9	108,0 → 97,2
Zmena od začiatku liečby	-34,7	-3,5	-10,2
Rozdiel v liečbe	-31,2 [-41,1; -21,2] <sup>C,E</sup>		-6,7 [-17,6; 4,3] <sup>D</sup>
<b>2- hodinová odchýlka postprandiálnej hladiny glukózy (mmol/l)<sup>A</sup></b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	6,26 → 4,04	5,64 → 5,77	5,99 → 5,40
Zmena od začiatku liečby	-1,93	-0,20	-0,56
Rozdiel v liečbe	-1,73 [-2,28; -1,18] <sup>C,E</sup>		-0,37 [-0,98; -0,24] <sup>D</sup>
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	77,3 → 77,9	77,3 → 78,2	77,6 → 78,1
Zmena od začiatku liečby	0,6	0,8	0,7
Rozdiel v liečbe	-0,2 [-0,6; 0,1] <sup>A</sup>		-0,1 [-0,5; 0,3] <sup>D</sup>
<b>Závažná hypoglykémia<sup>B</sup> (% pacientov)</b>	5,5 %	5,7 %	4,6 %

26. týždeň a zmena hodnôt od začiatkových je založená na metóde najmenších štvorcov (upravený priemer). 95 % interval spoľahlivosti je uvedený v „[ ]“.

<sup>A</sup> Test jedlom

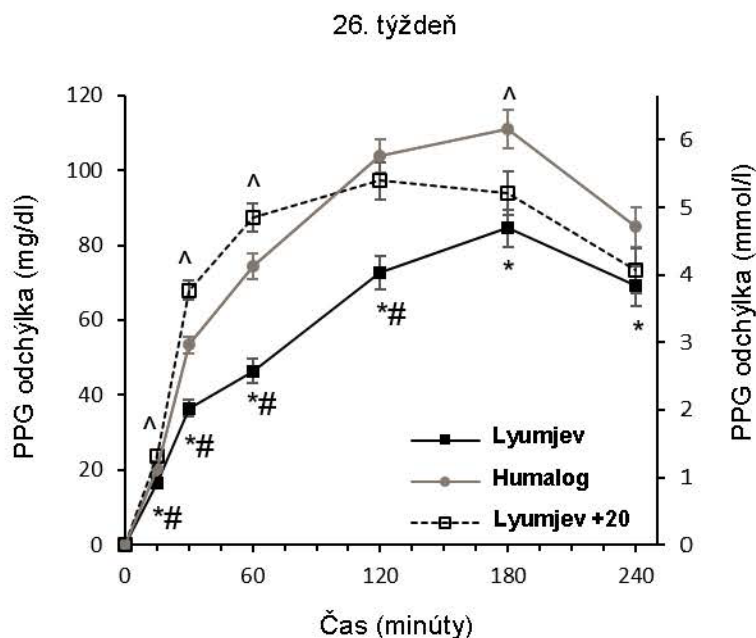
<sup>B</sup> Závažná hypoglykémia je definovaná ako epizóda vyžadujúca pomoc druhej osoby z dôvodu neurologickej poruchy pacienta.

<sup>C</sup> Je to rozdiel medzi prandiálnym Lyumjevom a prandiálnym Humalogom.

<sup>D</sup> Je to rozdiel medzi postprandiálnym Lyumjevom a prandiálnym Humalogom.

<sup>E</sup> Štatisticky významné v prospech prandiálneho Lyumjevu.

**Obrázok č. 2. Časový priebeh hladiny glukózy v krvi počas testu tolerancie zmiešanej stravy v 26. týždni u pacientov s diabetom 1. typu**



PPG = postprandiálna glukóza

Lyumjev a Humalog podané na začiatku jedla

Lyumjev + 20 = Lyumjev bol injekčne podaný 20 minút od začiatku jedla.

\*p < 0,05 pre párové porovnanie Lyumjevu a Humalogu

^p < 0,05 pre párové porovnanie Lyumjevu +20 a Humalogu

#p < 0,05 pre párové porovnanie Lyumjevu +20 a Lyumjevu

### Kontinuálne monitorovanie glykémie (CGM) u diabetu 1. typu – dospelí

Podskupina pacientov (N = 269) sa zúčastnila hodnotenia 24-hodinových ambulantných profilov glukózy získaných prostredníctvom zaslepeného CGM. Pri hodnotení v 26. týždni prejavovali pacienti liečení prandiálnym Lyumjevom štatisticky významné zlepšenie kontroly PPG v priebehu hodnotenia CGM odchýlok glukózy alebo inkrementálnej oblasti pod krivkou (AUC) 0-2 hodiny, 0-3 hodiny a 0-4 hodiny po jedle, v porovnaní s pacientmi liečenými Humalogom. Pacienti liečení prandiálnym Lyumjevom podávaným pred jedlom, hlásili štatisticky významne dlhšiu dobu glykémie v stanovenom rozmedzí TIR (od 6:00 do polnoci). V rámci stanoveného rozmedzia TIR (3,9 až 10 mmol/l, 71 - 80 mg/dl) boli pacienti 603 minút, čo je o 44 minút viac ako u pacienti liečení s Humalogom a 396 minút v stanovenom rozmedzí (3,9 až 7,8 mmol/l, 71 až 140 mg/dl), čo je o 41 minút viac ako u pacientov s Humalogom.

### Diabetes 2. typu – dospelí

PRONTO-T2D bolo 26-týždňové, treat-to-target (liečba na dosahovanie cieľových hodnôt) klinické skúšanie, ktoré hodnotilo účinnosť Lyumjevu u 673 pacientov, ktorí boli randomizovaní buď na zaslepené prandiálne podávanie Lyumjevu alebo na zaslepené prandiálne podávanie Humalogu, obidva v kombinácii s bazálnym inzulínom (inzulínom glargínom alebo inzulínom degludekom)

v bazál-bolusovom režime. Prandiálny Lyumjev alebo prandiálny Humalog boli injekčne podávané 0 - 2 minúty pred jedlom. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 3 a na obrázku č. 3.

58,2 % pacientov liečených prandiálnym Lyumjevom a 52,5 % pacientov liečených prandiálnym Humalogom dosiahlo cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> < 7 %.

Dávky bazálneho, bolusového a celkového inzulínu vo všetkých skupinách štúdií boli na konci klinického skúšania podobné.

**Tabuľka č. 3: Výsledky z 26-týždňového bazál-bolusového klinického skúšania u pacientov s diabetom 2. typu**

	<b>Prandiálny Lyumjev + bazálny inzulín</b>	<b>Prandiálny Humalog + bazálny inzulín</b>
<b>Počet randomizovaných pacientov (N)</b>	<b>336</b>	<b>337</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	7,28→6,92	7,31→6,86
Zmena od začiatku liečby	-0,38	-0,43
Rozdiel v liečbe	0,06 [-0,05; 0,16]	
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	56,0→52,1	56,4→51,5
Zmena od začiatku liečby	-4,1	-4,7
Rozdiel v liečbe	0,6 [-0,6; 1,8]	
<b>1-hodinová odchýlka hladiny postprandiálnej glukózy (mg/dl)<sup>A</sup></b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	76,6→63,1	77,1→74,9
Zmena od začiatku liečby	-13,8	-2,0
Rozdiel v liečbe	-11,8 [-18,1; -5,5] <sup>C</sup>	
<b>1-hodinová odchýlka hladiny postprandiálnej glukózy (mmol/L)<sup>A</sup></b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	4,25→3,50	4,28→4,16
Zmena od začiatku liečby	-0,77	-0,11
Rozdiel v liečbe	-0,66 [-1,01; -0,30] <sup>C</sup>	
<b>2-hodinová odchýlka hladiny postprandiálnej glukózy (mg/dl)<sup>A</sup></b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	99,3→80,4	99,6→97,8
Zmena od začiatku liečby	-19,0	-1,6
Rozdiel v liečbe	-17,4 [-25,3; -9,5] <sup>C</sup>	
<b>2-hodinová odchýlka hladiny postprandiálnej glukózy (mmol/l)<sup>A</sup></b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	5,51→4,47	5,53→5,43
Zmena od začiatku liečby	-1,06	-0,09
Rozdiel v liečbe	-0,96 [-1,41; -0,52] <sup>C</sup>	
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>		
Začiatok liečby → 26. týždeň	89,8→91,3	90,0 →91,6
Zmena od začiatku liečby	1,4	1,7
Rozdiel v liečbe	-0,2 [-0,7; 0,3]	
<b>Závažná hypoglykémia (% pacientov)<sup>B</sup></b>	<b>0,9%</b>	<b>1,8%</b>

26. týždeň a zmena hodnôt od začiatkových je založená na metóde najmenších štvorcov (upravený priemer). 95 % interval spoľahlivosti je uvedený v „[ ]“. Je to rozdiel medzi prandiálnym

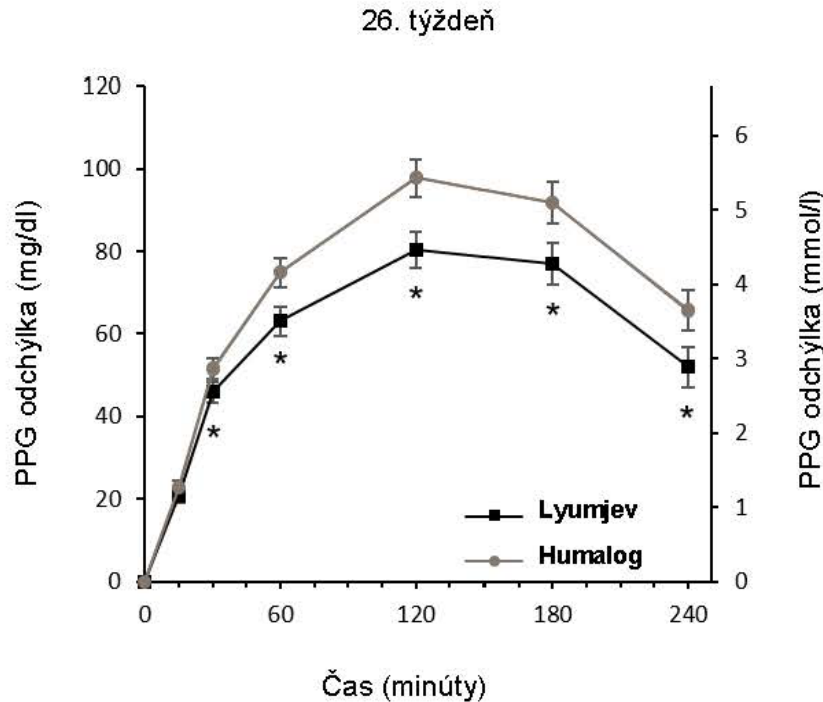
Lyumjevom a prandiálnym Humalogom.

<sup>A</sup> Test jedlom

<sup>B</sup> Závažná hypoglykémia je definovaná ako epizóda vyžadujúca pomoc druhej osoby z dôvodu neurologickej poruchy pacienta.

<sup>C</sup> Štatisticky významné v prospech prandiálneho Lyumjevu.

**Obrázok č. 3. Časový priebeh hladiny glukózy v krvi počas testu založeného na podaní zmiešanej stravy v 26. týždni u pacientov s diabetom 2. typu**



PPG = postprandiálna glukóza

Lyumjev a Humalog podávané počas jedla

Údaje sú LSM (SE), \* $p < 0,05$

#### Diabetes typu 1 – dospelí, CSII

PRONTO-Pump bolo 12-týždňové skrížené skúšanie (2 6-týždňové obdobia), dvojito zaslepené, skúšanie, kde sa hodnotila kompatibilita a bezpečnosť Lyumjevu a Humalogu s externým CSII systémom u pacientov, ktorí mali počas celej štúdie kontinuálny monitor glukózy. V miere výskytu porúch infúznej súpravy sa nevyskytli žiadne štatisticky významné liečebné rozdiely ( $n = 49$ ).

V 1. časovom období skríženej štúdie sa u Lyumjevu objavilo číselne väčšie zníženie priemerného HbA1c ako u Humalogu. Zníženie u Lyumjevu bolo  $-0,39\%$  [ $-4,23$  mmol/mol] z hodnoty  $6,97\%$  [ $52,68$  mmol/mol] na začiatku liečby a zníženie u Humalogu bolo  $-0,25\%$  [ $-2,78$  mmol/mol] z hodnoty  $7,17\%$  [ $54,89$  mmol/mol] na začiatku liečby. Pri liečbe Lyumjevom bolo pozorované v porovnaní s Humalogom štatisticky významne dlhšie pretrvávanie glykémie v cieľovom rozpätí  $3,9$  až  $7,8$  mmol/l ( $71$ - $140$  mg/dl) do 1 a 2 hodín po začiatku raňajok.

PRONTO-Pump-2 bolo 16-týždňové randomizované (1:1), dvojito zaslepené klinické skúšanie, ktoré hodnotilo účinnosť Lyumjevu u 432 pacientov s diabetom typu 1, ktorí v súčasnosti používajú kontinuálnu subkutánnu inzulínovú infúziu. Pacienti boli randomizovaní buď na zaslepený Lyumjev ( $N = 215$ ), alebo zaslepený Humalog ( $N = 217$ ). Prandiálne bolusy Lyumjevu alebo Humalogu sa začali podávať 0 až 2 minúty pred jedlom.



V 16. týždni nebol Lyumjev pri znižovaní HbA1c horší ako Humalog. Zníženie pomocou Lyumjevu bolo -0,06 % [- 0,7 mmol/mol] oproti východiskovej hodnote 7,56 % [59,1 mmol/mol] a zníženie pomocou Humalogu bolo o -0,09 % [-1,0 mmol/mol] oproti východiskovej hodnote 7,54 % [58,9 mmol/mol]. Rozdiel v liečbe bol 0,02 % [95 % CI: -0,06; 0,11] a 0,3 mmol/ mol [95 % CI: -0,6; 1,2] v porovnaní s Humalogom.

Po štandardizovanom teste jedlom, liečba Lyumjevom preukázala štatisticky signifikantne nižšiu hladinu postprandiálnej glukózy po 1 hodine a 2 hodinách. Rozdiel v liečbe bol -1,34 mmol/ l [95 % CI: -2,00; -0,68] a -1,54 mmol/ l [95 % CI: -2,37; -0,72] v porovnaní s Humalogom.

### Osobitné skupiny

#### *Starší*

V dvoch 26-týždňových klinických štúdiách (PRONTO-T1D a PRONTO-T2D) bolo 187 z 1116 (17 %) Lyumjevom liečených pacientov s diabetom 1. typu alebo diabetom 2. typu vo veku  $\geq 65$  rokov a 18 z 1116 (2 %) bolo vo veku  $\geq 75$  rokov. Medzi staršími a mladšími pacientmi neboli pozorované žiadne podstatné rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

#### Pediatrická populácia

PRONTO-Peds bolo 26-týždňové randomizované (2:2:1), treat-to-target klinické skúšanie (liečba na dosahovanie cieľových hodnôt), hodnotiace účinnosť Lyumjevu u 716 pacientov s diabetom 1. typu vo veku od 3 do  $< 18$  rokov. Pacienti boli randomizovaní buď na zaslepené prandiálne podávanie Lyumjevu počas jedla (N = 280) alebo na zaslepené prandiálne podávanie Humalogu počas jedla (N = 298), alebo otvorenú liečbu Lyumjevom po jedle (N = 138), všetko v kombinácii s bazálnym inzulínom (inzulín glargín, inzulín degludek alebo inzulín detemir). Lyumjev alebo Humalog počas jedla sa injekčne podali 0 až 2 minúty pred jedlom a po jedle sa Lyumjev podal do 20 minút od začiatku jedla.

Dávky inzulínu boli podobné vo všetkých liečebných skupinách na začiatku liečby a v 26. týždni.

**Tabuľka č. 4: Výsledky z 26. týždňa štúdie PRONTO-Peds u pediatrických pacientov s diabetom 1. typu**

	<b>Prandiálny Lyumjev + bazálny inzulín</b>	<b>Prandiálny Humalog + bazálny inzulín</b>	<b>Postprandiálny Lyumjev + bazálny inzulín</b>
<b>Počet randomizovaných pacientov (N)</b>	280	298	138
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (priemer)</b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	7,78 → 7,85	7,81 → 7,88	7,77 → 7,86
Zmena od začiatku liečby	0,06	0,09	0,07
Rozdiel v liečbe	-0,02 [-0,17; 0,13] <sup>A</sup>		-0,02 [-0,20; 0,17] <sup>B</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>			
Začiatok liečby → 26. týždeň	61,6 → 62,4	61,8 → 62,6	61,4 → 62,4
Zmena od začiatku liečby	0,71	0,94	0,77
Rozdiel v liečbe	-0,23 [-1,84; 1,39] <sup>A</sup>		-0,17 [-2,15; 1,81] <sup>B</sup>

26. týždeň a zmena hodnôt od začiatkových je založená na metóde najmenších štvorcov (upravený priemer).

95 % interval spoľahlivosti je uvedený v „[ ]“.

<sup>A</sup> Je to rozdiel medzi prandiálnym Lyumjevom - prandiálnym Humalogom.

<sup>B</sup> Je to rozdiel medzi postprandiálnym Lyumjevom - prandiálnym Humalogom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Absorpcia inzulínu-lispra sa zrýchlila a trvanie expozície bolo kratšie u zdravých osôb a pacientov s diabetom po podaní injekcie Lyumjevu v porovnaní s Humalogom. U pacientov s diabetom typu 1:

- inzulín-lispra sa objavil v krvnom obehu približne 1 minútu po podaní injekcie Lyumjevu, čo bolo o päť minút rýchlejšie ako u Humalogu.
- v porovnaní s Humalogom bol u Lyumjevu čas do 50 % maximálnej koncentrácie o 14 minút kratší.
- v porovnaní s Humalogom bolo po podaní injekcie Lyumjevu v krvnom obehu počas prvých 15 minút sedemkrát viac inzulínu-lispra a počas prvých 30 minút trikrát viac inzulínu-lispra.
- po podaní Lyumjevu bol čas do maximálnej koncentrácie inzulínu-lispra dosiahnutý za 57 minút.
- v porovnaní s Humalogom bolo po 3 hodinách od podania injekcie Lyumjevu v krvnom obehu o 41 % menej inzulínu-lispra.
- trvanie expozície inzulínu-lispra bolo v porovnaní s Humalogom u Lyumjevu o 60 minút kratšie.
- celková expozícia inzulínu-lispra (pomer a 95 % CI z 1,03 (0,973; 1,09) a maximálna koncentrácia (pomer a 95 % CI z 1,06 (0,97; 1,16)) boli u Lyumjevu a Humalogu podobné.

U pacientov 1. typu bola každodenná variabilita [CV %] Lyumjevu 13 % pre celkovú expozíciu inzulínu-lispra (AUC, 0 - 10 hod.) a 23 % pre maximálnu koncentráciu inzulínu-lispra ( $C_{max}$ ). Absolútna biodostupnosť inzulínu-lispra po subkutánnom podaní Lyumjevu do brucha, hornej časti ramena a do stehna bola približne 65 %. Zrýchlená absorpcia inzulínu-lispra je zachovaná bez ohľadu na miesto podania injekcie (brucho, horná časť ramena a stehno). Nie sú dostupné žiadne údaje o expozícii po podaní do zadku.

Maximálna koncentrácia a čas do maximálnej koncentrácie boli pri podaní do oblasti brucha aj hornej časti ramena porovnateľné. Pri podaní injekcie do stehna bol čas do maximálnej koncentrácie dlhší a maximálna koncentrácia bola nižšia.

Celková koncentrácia inzulínu-lispra a maximálna koncentrácia inzulínu-lispra sa zvyšovali úmerne so zvyšujúcimi sa subkutánnymi dávkami Lyumjevu v rozsahu dávok od 7 IU do 30 IU.

### CSII

Absorpcia inzulínu-lispra sa zrýchlila vtedy, ak sa Lyumjev podával prostredníctvom CSII pacientom s diabetom 1. typu.

- Čas na dosiahnutie 50 % maximálnej koncentrácie bol 14 minút, o 9 minút kratší ako u Humalogu.
- V porovnaní s Humalogom bolo počas prvých 30 minút po podaní Lyumjevu k dispozícii 1,5-krát viac inzulínu-lispra.

### Porovnanie Lyumjevu 200 jednotiek/ml a Lyumjevu 100 jednotiek/ml

Výsledky štúdie so zdravými osobami preukázali, že Lyumjev 200 jednotiek/ml je bioekvivalentný s Lyumjevom 100 jednotiek/ml po podaní jednej dávky s 15 jednotkami v oblasti pod krivkou (AUC) doby koncentrácie inzulínu v sére od času nula do nekonečna a maximálnej koncentrácie inzulínu-lispra. Zrýchlená koncentrácia inzulínu-lispra po podaní 200 jednotiek/ml bola podobná koncentrácii pozorovanej u Lyumjevu 100 jednotiek/ml. Pri prechode pacientov na inú silu lieku nie je potrebná konverzia dávky.

## Distribúcia

Geometrický priemer (% variačného koeficientu [CV %]) distribučného objemu inzulínu-lispra (Vd) bol 34 litrov (30 %) po intravenóznom podaní Lyumjevu ako bolusovej injekcie v dávke 15 jednotiek zdravým osobám.

## Eliminácia

Geometrický priemerný (CV %) klírens inzulínu-lispra bol 32 l/hod. (22 %) a priemerný polčas rozpadu inzulínu-lispra bol 44 minút po intravenóznom podaní Lyumjevu ako bolusovej injekcie v dávke 15 jednotiek zdravým osobám.

## Osobitné skupiny

Vek, pohlavie ani rasa nemali vplyv na farmakokinetiku ani farmakodynamiku Lyumjevu.

## Pediatrická populácia

Deti (8 - 11 rokov) a dospelávajúci (12 - 17 rokov) s diabetom 1. typu pri viacnásobnej dennej injekcii (MDI, multiple daily injection) a liečbe CSII boli sledovaní v skríženom klinickom skúšaní s cieľom posúdiť farmakokinetiku a farmakodynamiku inzulínu-lispra po podaní Lyumjevu a Humalogu v dávke 0,2 jednotiek/kg hmotnosti.

Farmakokinetické rozdiely medzi Lyumjevom a Humalogom boli u detí a dospelávajúcich celkovo podobné tým, aké sa pozorovali u dospelých. Po subkutánnej injekcii preukázal Lyumjev zrýchlenú absorpciu s vyššou skorou expozíciou inzulínu-lispra u detí (8 - 11 rokov) a dospelávajúcich (12 - 17 rokov) pri zachovaní podobnej celkovej expozície, maximálnej koncentrácie a času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v porovnaní s Humalogom. Po subkutánnej bolusovej infúzii s CSII liečbou došlo u detí a dospelávajúcich k trendu zrýchlenej absorpcie, zatiaľ čo celková expozícia, maximálna koncentrácia a čas do maximálnej koncentrácie boli podobné ako pri Humalogu.

## Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Nie je známe, či má porucha funkcie obličiek a pečene vplyv na farmakokinetiku inzulínu-lispra.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí po expozícii inzulínu-lispra.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

glycerol  
chlorid horečnatý, hexahydrát  
metakrezol  
citrónan sodný, dihydrát  
treprostínil sodný  
oxid zinočnatý  
voda na injekcie  
kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (na úpravu pH)

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať so žiadnym iným inzulínom ani so žiadnym iným liekom okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

## 6.3 Čas použiteľnosti

### Pred použitím

2 roky

### Po prvom použití

28 dní.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

#### *Ked' sa injekčná liekovka zriedi na intravenózne použitie*

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 14 dní pri teplote 2 - 8 °C a počas 20 hodín pri teplote 20 - 25 °C ak je roztok chránený pred svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania počas použitia je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C, ak riedenie nepreběhlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach (pozri časť 6.6).

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

### Pred použitím

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

### Po prvom použití

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v náplni

Neuchovávajte v chladničke.

Po vložení náplne, uchovávajte pero s nasadeným krytom, na ochranu pred svetlom.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

### Lyumjev 100 jednotiek/ml Junior KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

### Lyumjev 100 jednotiek/ml Tempo Pen injekčný roztok v naplnenom pere

Neuchovávajte v chladničke.

Pero uchovávajte s nasadeným krytom, na ochranu pred svetlom.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

Injekčné liekovky z číreho skla typu I, s halobutylovou zátkou a zabezpečené alumíniovým tesnením.

10 ml injekčná liekovka: balenia s 1 alebo 2 injekčnými liekovkami, alebo 5 (5 balení po 1) injekčných liekoviek.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v náplni

Náplne z číreho skla typu I, s diskovým uzáverom, zabezpečené alumíniovými tesneniami a halobutylovými piestmi.

3 ml náplň: balenia po 2, 5 alebo 10 náplní.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Náplne z číreho skla typu I, s diskovým uzáverom, zabezpečené alumíniovými tesneniami a halobutylovými piestmi.

3 ml náplne sú tesne uzavreté v jednorazovom injekčnom pere KwikPen.

Liek sa balí do bielej škatule s tmavomodrými pruhmi a obrázkom pera. Pero KwikPen je tmavošedé, dávkovacie tlačidlo je modré a na boku má zvýšené drážky.

3 ml pero KwikPen: balenia po 2 naplnené perá, 5 naplnených pier alebo multibalenie po 10 (2 balenia po 5) naplnených pier.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml Junior KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Náplne z číreho skla typu I, s diskovým uzáverom, zabezpečené alumíniovými tesneniami a halobutylovými piestmi.

3 ml náplne sú tesne uzavreté v jednorazovom injekčnom pere Junior KwikPen.

Liek sa balí do bielej škatule s pruhmi oranžovej, bledomodrej a tmavomodrej farby a s obrázkom pera. Pero Junior KwikPen je tmavošedé, dávkovacie tlačidlo je oranžovej farby a na konci a boku má zvýšené drážky.

3 ml Junior KwikPen: balenia po 2 naplnené perá, 5 naplnených pier alebo multibalenie po 10 (2 balenia po 5) naplnených pier.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml Tempo Pen injekčný roztok v naplnenom pere

Náplne z číreho skla typu I, s diskovým uzáverom, zabezpečené hliníkovým tesnením a halobutylovými piestovými hlavami.

3 ml náplne sú tesne uzavreté v jednorazovom injekčnom pere Tempo Pen. Pero Tempo Pen obsahuje magnet (pozri časť 4.4)

Liek sa balí do bielej škatule s tmavomodrými a zelenými pruhmi. Pero Tempo Pen je tmavošedé, dávkovacie tlačidlo je modré s drážkami po celom obvode.

3 ml Tempo Pen: balenia po 5 naplnených pier alebo multibalenie po 10 (2 balenia po 5) naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lyumjev má byť číry a bezfarebný. Nemá sa používať, ak je zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje pevné častice či zhluky častíc.

Lyumjev sa nemá používať, ak zamrzol.

Vždy pred každým použitím je potrebné nasadiť novú ihlu. Ihly sa nesmú opakovane používať. Ihly nie sú súčasťou balenia.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml injekčný roztok v v injekčnej liekovke

#### Intravenózne použitie

Obsah injekčnej liekovky s Lyumjevom 100 jednotiek/ml sa môže zriediť na koncentrácie 0,1 až 1,0 jednotiek/ml v 5 % injekčnom roztoku glukózy alebo 0,9 % injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml, na intravenózne použitie. Kompatibilita sa preukázala vo vreckách z etylénovo-propylénového polyméru a polyolefinu s polyvinylchloridom. Odporúča sa systém prestreknúť pred začatím podávania infúzie pacientovi.

#### CSII

Injekčná liekovka Lyumjevu 100 jednotiek/ml sa môže používať v kontinuálnej inzulinovej infúznej pumpe najviac 9 dní. Hadičky, ktorých vnútorný povrch je vyrobený z polyetylénu alebo polyolefinu, boli vyhodnotené a zistilo sa, že sú kompatibilné s použitím v pumpe.

### Lyumjev 100 jednotiek/ml Tempo Pen injekčný roztok v naplnenom pere

Pero Tempo Pen je navrhnuté pre použitie s modulom Tempo Smart Button. Tento Tempo Smart Button je voliteľným prvkom, ktorý sa dá pripojiť k dávkovaciemu tlačidlu Tempo Pen a pomáha prenášať informácie o dávke Lyumjevu z Tempo Pen do kompatibilnej mobilnej aplikácie. Pero Tempo Pen sa môže používať s pripojeným modulom Tempo Smart Button alebo bez neho. Ďalšie informácie ako prenášať údaje do mobilnej aplikácie nájdete v pokynoch dodaných s modulom Tempo Smart Button a pokynoch dodaných s mobilnou aplikáciou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/20/1422/001  
EU/1/20/1422/002  
EU/1/20/1422/003  
EU/1/20/1422/004

EU/1/20/1422/005  
EU/1/20/1422/006  
EU/1/20/1422/007  
EU/1/20/1422/008  
EU/1/20/1422/009  
EU/1/20/1422/010  
EU/1/20/1422/011  
EU/1/20/1422/012  
EU/1/20/1422/016  
EU/1/20/1422/017

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. marec 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

18. novembra 2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>