

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apidra SoloStar 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jednorazowym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny glulizynowej (co odpowiada 3,49 mg).

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań co odpowiada 300 jednostkom.

Insulina glulizynowa jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat, wymagająca leczenia insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Moc preparatu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do preparatu Apidra i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1).

Preparat Apidra należy stosować w schematach leczenia, w których stosuje się insulinę będącą połączeniem umiarkowanej i szybko działającej insuliny lub insulinę długo działającą lub analog insuliny podstawowej; można go również stosować z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Dawka preparatu Apidra powinna być ustalana indywidualnie.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek insulina glulizynowa na ogół zachowuje swoje właściwości farmakokinetyczne. Jednak w przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być obniżone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych insuliny glulizynowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone ze względu na osłabioną zdolność do glukoneogenezy i zwolniony metabolizm insuliny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące chorych na cukrzycę w podeszłym wieku. Osłabienie czynności nerek może powodować obniżenie zapotrzebowania na insulinę.

Dzieci

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Apidra u dzieci poniżej 6 lat.

Sposób podawania

Produkt Apidra należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym krótko (0-15 minut) przed lub po posiłku lub w ciągłym wlewie podskórnym.

Produkt Apidra należy podawać podskórnie w powłoki brzuszne, udo lub mięsień naramienny bądź we wlewie ciągłym w powłoki brzuszne. Należy zmieniać miejsca wstrzykiwań i wlewów w obrębie danej okolicy (brzuch, udo lub mięsień naramienny). Na szybkość wchłaniania i co za tym idzie na początek i czas działania może mieć wpływ miejsce podania leku, wysiłek fizyczny oraz inne czynniki. Podskórne wstrzyknięcie w powłoki brzuszne zapewnia nieco szybsze wchłanianie niż w inne miejsca wstrzyknięć (patrz punkt 5.2).

Należy uważać, aby nie doszło do wkłucia do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu nie powinno się masować miejsca iniekcji. Pacjentów należy nauczyć technik wstrzyknięć.

Mieszanie z innymi rodzajami insuliny

Produktu Apidra podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem insuliny ludzkiej (NPH).

Przed użyciem wstrzykiwacza SoloStar należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiana insuliny na inny typ insuliny lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiany mocy, marki (wytwórcy), typu (zwykła, obojętna insulina protaminowa Hagedorna [NPH], lente, długo działająca, itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania mogą powodować konieczność zmiany dawkowania. Może zaistnieć konieczność modyfikacji stosowanego jednocześnie doustnego leczenia przeciwcukrzycowego.

Stosowanie niewłaściwych dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza u chorych na cukrzycę insulinozależną, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej, które to powikłania mogą być śmiertelne.

Ponieważ czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin, może się on zmienić w razie zmiany schematu leczenia.

Do stanów, które mogą zmieniać lub osłabiać wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii, należy długotrwała cukrzyca, intensywna terapia insulinowa, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie takich produktów leczniczych jak leki beta-adrenolityczne lub zmiana z insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką.

Modyfikacja dawki może być ponadto konieczna, gdy pacjenci podejmują wzmożony wysiłek fizyczny lub zmieniają zwykle przestrzegany plan posiłków. Wysiłek fizyczny bezpośrednio po posiłku może zwiększać ryzyko hipoglikemii.

Ewentualna hipoglikemia może wystąpić wcześniej po wstrzyknięciu szybko działających analogów insuliny, niż w przypadku rozpuszczalnych insulin ludzkich.

Nieleczona hipoglikemia lub hiperglikemia może spowodować utratę świadomości, śpiączkę lub zgon.

Zapotrzebowanie na insulinę może ulegać zmianie podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insulin, w szczególności insulin długodziałających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glulizynowej. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glulizynowej i innych insulin.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza że jest uznwany za produkt bezsodowy.

Produkt Apidra zawiera metakrezol, który może powodować reakcje alergiczne.

Jednoczesne stosowanie leku Apidra z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny Apidra z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny Apidra z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

Sposób postępowania ze wstrzykiwaczem

Przed użyciem wstrzykiwacza SoloStar należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwacza SoloStar należy używać zgodnie z tą instrukcją użycia (patrz punkt 6.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych. Na podstawie danych na temat podobnych produktów leczniczych można stwierdzić, że mało prawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Wiele substancji wpływa na metabolizm glukozy, podczas ich stosowania konieczna może być modyfikacja dawkowania insuliny glulizynowej i szczególnie uważne monitorowanie.

Do substancji mogących nasilać działanie hipoglikemizujące i zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dizopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany i sulfonamidy przeciwbakteryjne.

Do substancji mogących osłabiać działanie hipoglikemizujące należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, pochodne fenotiazyny, somatropina, sympatykomimetyki (np. epinefryna - adrenalina, salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, estrogeny, progestageny (np. wchodzące w skład doustnych środków antykoncepcyjnych), inhibitory proteazy oraz nietypowe leki przeciwpsychotyczne (np. olanzapina i klopapina).

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu i alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której czasem może wystąpić hiperglikemia.

Ponadto pod wpływem leków sympatykolytycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą nie wystąpić.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania insuliny glulizynowej u kobiet w ciąży.

Badania rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały żadnych różnic pomiędzy insuliną glulizynową a insuliną ludzką dotyczących ciąży, rozwoju zarodkowego i płodowego, porodu lub rozwoju noworodka (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu preparatu kobietom w ciąży. Bardzo ważne jest ścisłe monitorowanie kontroli stężenia glukozy.

U pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub u pacjentek ciężarnych z cukrzycą bardzo istotne znaczenie ma utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej cukrzycy przez cały okres trwania ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje.

Laktacja

Nie wiadomo, czy insulina glulizynowa jest wydzielana do mleka kobiecego, jednak insulina zwykle nie przenika do mleka kobiecego i nie ulega wchłanianiu po podaniu doustnym.

U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta może ulec zaburzeniu na skutek hipoglikemii, hiperglikemii lub np. w wyniku pogorszenia widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia samochodu czy obsługi urządzenia mechanicznego w ruchu).

Należy poinformować pacjenta o konieczności przestrzegania odpowiednich środków ostrożności w celu uniknięcia wystąpienia hipoglikemii w trakcie prowadzenia samochodu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu oraz u pacjentów, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć czy jest wskazane prowadzenie przez pacjenta pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Hipoglikemia, najczęstsze działanie niepożądane leczenia insuliną, może wystąpić w przypadku podania zbyt dużej dawki insuliny w stosunku do zapotrzebowania.

Poniższe działania niepożądane odnotowane w trakcie badań klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz według malejącej częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		reakcje w miejscu wstrzyknięcia i miejscowe reakcje nadwrażliwości		lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ogólne reakcje nadwrażliwości	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Należą do nich: zimne poty, chłodna biała skóra, zmęczenie, zdenerwowanie lub drżenie, niepokój, nietypowe znużenie lub osłabienie, trudności z koncentracją, zawroty głowy, nadmierny głód, zmiany widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca. Hipoglikemia może przejść w stan ciężki, prowadzący do utraty świadomości lub drgawek oraz może wywołać przemijające lub trwałe upośledzenie czynności mózgu, a nawet zgon.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Podczas leczenia insuliną mogą pojawić się miejscowe reakcje nadwrażliwości (zaczerwienienie, obrzęk i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające i najczęściej ustępują w trakcie dalszego leczenia.

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia, jeżeli w obrębie danego obszaru nie przestrzegano zasady regularnego zmieniania miejsca podawania leku.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Do ogólnych reakcji nadwrażliwości należą: pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, duszność, alergiczne zapalenie skóry i świąd. Ciężkie przypadki uogólnionej reakcji alergicznej, w tym anafilaktycznej, mogą stanowić zagrożenie dla życia.

4.9 Przedawkowanie

W wyniku przyjęcia nadmiernej dawki insuliny może dojść do hipoglikemii zależnie od spożycia pokarmu i wydatkowania energii.

Nie istnieją żadne specyficzne dane dotyczące przedawkowania insuliny glulizynowej. Hipoglikemia może jednak rozwijać się następującymi po sobie etapami:

Łagodną hipoglikemię można leczyć podając doustnie węglowodany lub słodkie pokarmy. Dlatego też zaleca się, by chory na cukrzycę zawsze miał przy sobie kilka kostek cukru, słodczyce, herbatniki lub słodki sok owocowy.

Ciężka hipoglikemia, z utratą świadomości, wymaga podania domięśniowo lub podskórnie glukagonu (0,5 mg do 1 mg) przez odpowiednio przeszkoloną osobę lub dożylnego podania glukozy przez wykwalifikowany personel medyczny. Glukozę należy podać również wtedy, gdy pacjent nie zareaguje na glukagon w ciągu 10-15 minut.

Po odzyskaniu przytomności zaleca się doustne podanie pacjentowi węglowodanów w celu uniknięcia nawrotu hipoglikemii.

Po wstrzyknięciu glukagonu pacjent powinien być poddany monitorowaniu w warunkach szpitalnych w celu ustalenia przyczyny ciężkiej hipoglikemii i sposobów zapobiegania jej w przyszłości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Insuliny i ich analogi do wstrzykiwań, preparaty szybko działające. Kod ATC: A10AB06

Insulina glulizynowa jest rekombinowanym analogiem insuliny ludzkiej, który charakteryzuje się taką samą mocą działania, jak zwykła insulina ludzka. Insulina glulizynowa charakteryzuje się wcześniejszym początkiem i krótszym czasem działania niż zwykła insulina ludzka.

Podstawowe działanie insulin i ich analogów, w tym także insuliny glulizynowej, polega na regulacji metabolizmu glukozy. Insulina obniża poziom glukozy we krwi poprzez pobudzanie obwodowego wychwytu glukozy, szczególnie w obrębie mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i zwiększa syntezę białek.

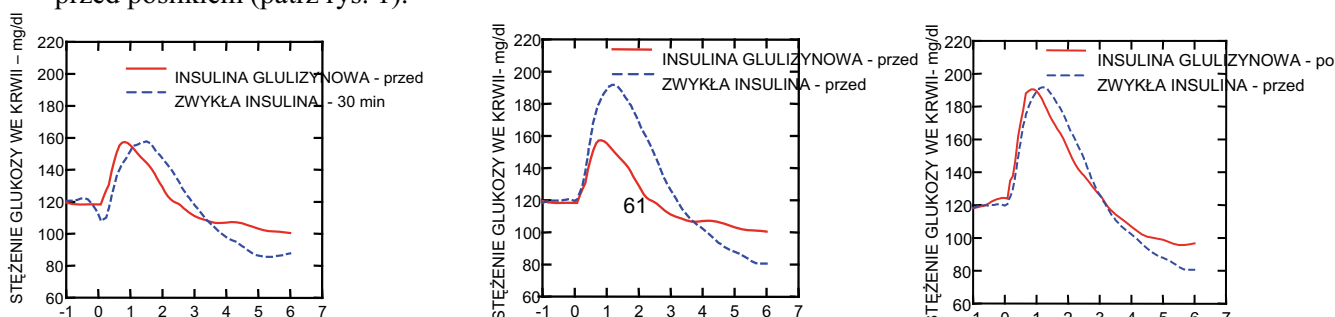
Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach oraz chorych na cukrzycę wykazały, że insulina glulizynowa po podaniu podskórnym charakteryzuje się szybszym początkiem i krótszym czasem działania niż zwykła insulina ludzka. Po wstrzyknięciu podskórnym insuliny glulizynowej działanie hipoglikemizujące rozpoczyna się po 10-20 minutach. Po podaniu dożylnym działanie hipoglikemizujące insuliny glulizynowej jest takie samo jak zwykłej insuliny ludzkiej. Jedna jednostka insuliny glulizynowej wykazuje takie samo działanie hipoglikemizujące jak jedna jednostka zwykłej insuliny ludzkiej.

Proporcjonalna zależność działania terapeutycznego od dawki

W badaniu z udziałem 18 ochotników płci męskiej z cukrzycą typu 1, w wieku od 21 do 50 lat, stwierdzono proporcjonalną zależność działania hipoglikemizującego od dawki, w zakresie dawek terapeutycznych insuliny glulizynowej, od 0,075 do 0,15 jednostek/kg mc. Po podaniu dawki 0,3 jednostek/kg mc. lub większej, wzrost działania hipoglikemizującego był mniejszy, niż proporcjonalnie do zwiększenia dawki. Podobne właściwości wykazuje insulina ludzka.

Działanie hipoglikemizujące insuliny glulizynowej rozpoczyna się około dwa razy szybciej niż działania zwykłej insuliny ludzkiej i kończy się około 2 godziny wcześniej niż działanie zwykłej insuliny ludzkiej.

W badaniach klinicznych I fazy z udziałem chorych na cukrzycę typu 1 przeprowadzono ocenę profilu działania hipoglikemizującego insuliny glulizynowej i zwykłej insuliny ludzkiej, podawanych podskórnie w dawce 0,15 jednostek/kg mc. w różnych odstępach czasowych w stosunku do standardowego, trwającego 15 minut posiłku. Z uzyskanych danych wynika, że insulina glulizynowa podawana 2 minuty przed posiłkiem zapewnia podobną kontrolę glikemii poposiłkowej, co zwykła insulina ludzka podawana 30 minut przed posiłkiem. Insulina glulizynowa podawana 2 minuty przed posiłkiem zapewniała lepszą kontrolę glikemii poposiłkowej, niż zwykła insulina ludzka podawana 2 minuty przed posiłkiem. Z kolei insulina glulizynowa podawana 15 minut po rozpoczęciu posiłku zapewnia podobną kontrolę glikemii poposiłkowej co zwykła insulina ludzka podawana 2 minuty przed posiłkiem (patrz rys. 1).





Rys. 1A



Rys. 1B

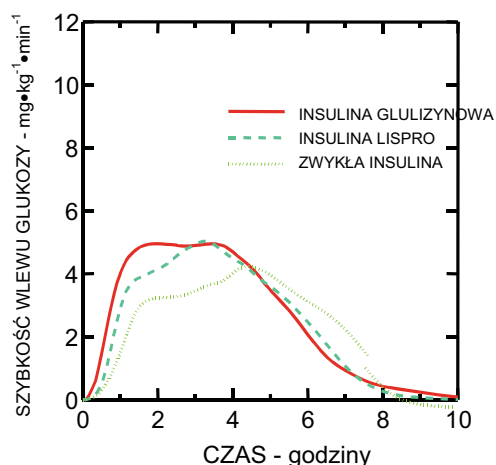


Rys. 1C

Rys. 1: Średnie działanie hipoglikemizujące w ciągu 6 godzin u 20 pacjentów z cukrzycą typu 1. Insulina glulizynowa podawana 2 minuty przed posiłkiem (INSULINA GLULIZYNOWA - przed) porównana ze zwykłą insuliną ludzką podawaną 30 minut przed posiłkiem (ZWYKŁA INSULINA - 30 min.) - rys. 1A oraz porównana ze zwykłą insuliną ludzką podawaną 2 minuty przed posiłkiem (ZWYKŁA INSULINA - przed) -rys. 1B. Insulina glulizynowa podawana 15 minut po rozpoczęciu posiłku (INSULINA GLULIZYNOWA - po) porównana ze zwykłą insuliną ludzką podawaną 2 minuty przed rozpoczęciem posiłku (ZWYKŁA INSULINA - przed) - rys. 1C. Na osi x strzałka wskazująca zero oznacza początek 15-minutowego posiłku.

Otyłość

W badaniu klinicznym I fazy przeprowadzonym z zastosowaniem insuliny glulizynowej, lispro i zwykłej insuliny ludzkiej w grupie otyłych pacjentów wykazano, że insulina glulizynowa zachowuje swoje szybkie działanie. W badaniu tym czas do uzyskania 20% całkowitego AUC oraz wartość AUC (0-2 h) odpowiadająca wczesnemu działaniu hipoglikemizującemu wynosiły odpowiednio 114 minut oraz 427 mg/kg dla insuliny glulizynowej, 121 minut oraz 354 mg/kg dla insuliny lispro, 150 minut oraz 197 mg/kg dla zwykłej insuliny ludzkiej (patrz rys. 2).



Rys. 2. Szybkość wlewu glukozy (ang. glucose infusion rates, GIR) po podaniu podskórnym 0,3 jednostek/kg mc. insuliny glulizynowej (INSULINA GLULIZYNOWA), insuliny lispro (INSULINA LISPRO) lub zwykłej insuliny ludzkiej (ZWYKŁA INSULINA) w populacji osób otyłych.

W innym badaniu klinicznym I fazy przeprowadzonym w populacji osób bez cukrzycy z zastosowaniem insuliny glulizynowej oraz insuliny lispro u 80 ochotników z szerokim zakresem wskaźników masy ciała (18-46 kg mc./m² pc.) wykazano, że szybkie działanie występuje w szerokim

zakresie wskaźników masy ciała (ang. body mass index, BMI), natomiast całkowite działanie hipoglikemizujące zmniejsza się wraz z większą otyłością.

Średnia wartość całkowitej szybkości wlewu glukozy AUC w okresie 0-1 godziny wynosiła 102 ± 75 mg/kg i 158 ± 100 mg/kg po podaniu insuliny glulizynowej w dawce odpowiednio 0,2 i 0,4 jednostek/kg oraz $83,1 \pm 72,8$ mg/kg i $112,3 \pm 70,8$ mg/kg po podaniu insuliny lispro w dawce odpowiednio 0,2 i 0,4 jednostek/kg.

W badaniu klinicznym I fazy z udziałem 18 otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (ze wskaźnikiem masy ciała od 35 do 40 kg mc./m² pc.), którym podawano insulinę glulizynową albo insulinę lispro [90% przedział ufności, CI: 0,81-0,95 ($p < 0,01$)] stwierdzono, że insulina glulizynowa skutecznie wyrównuje przemijające zwiększenie stężenia glukozy we krwi w ciągu dnia, po posiłkach.

Badania kliniczne

Cukrzyca typu 1 - dorośli

W badaniu klinicznym III fazy, trwającym 26 tygodni, porównującym insulinę glulizynową z insuliną lispro, które podawano podskórnie pacjentom z cukrzycą typu 1 tuż (0-15 min) przed posiłkiem, przy czym jako insulinę podstawową stosowano insulinę glarginową, stwierdzono porównywalność insuliny glulizynowej z insuliną lispro pod względem kontroli glikemii, o czym świadczyły zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej (wyrażone w równoważnikach HbA_{1c}) w punkcie końcowym w stosunku do wartości wyjściowych. Obserwowano porównywalne wyniki samodzielnych oznaczeń glikemii. W przeciwieństwie do insuliny lispro, stosowanie insuliny glulizynowej nie wymagało zwiększenia dawki insuliny podstawowej.

Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy trwające 12 tygodni, z udziałem chorych z cukrzycą typu 1 otrzymujących jako insulinę podstawową insulinę glarginową. Wykazano, że skuteczność działania insuliny glulizynowej podawanej bezpośrednio po posiłku jest porównywalna ze skutecznością insuliny glulizynowej podawanej tuż przed posiłkiem (0-15 minut) lub ze skutecznością zwykłej insuliny podawanej na 30-45 minut przed posiłkiem.

W populacji analizowanej zgodnie z protokołem zaobserwowano znamienne większy spadek stężenia GHb (ang. Glycated haemoglobin – hemoglobina glikowana HbA_{1c}) w grupie otrzymującej insulinę glulizynową przed posiłkiem niż w grupie otrzymującej zwykłą insulinę.

Cukrzyca typu 1 - dzieci

W badaniu klinicznym III fazy z okresem obserwacji wynoszącym 26 tygodni porównano działanie insuliny glulizynowej i insuliny lispro. Oba leki były podawane w postaci wstrzyknięcia podskórnego krótko (0-15 minut) przed posiłkiem u dzieci (4-5 lat: n=9; 6-7 lat: n=32 i 8-11 lat: n=149) oraz młodzieży (12-17 lat: n=382) z cukrzycą typu 1. Jako insulinę podstawową stosowano insulinę glarginową albo insulinę NPH. Insulina glulizynowa oraz insulina lispro charakteryzowały się podobnym działaniem pod względem kontroli glikemii, co odzwierciedlało się zmianami wskaźnika hemoglobiny glikowanej (hemoglobina glikowana wyrażana jako równoważnik HbA_{1c}) w punkcie końcowym w stosunku do wartości wyjściowych i wartościami stężenia glukozy we krwi, w testach przeprowadzanych samodzielnie przez pacjentów.

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Apidra u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Cukrzyca typu 2- dorośli

Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy trwające 26 tygodni, przedłużone trwającym 26 tygodni badaniem dotyczącym bezpieczeństwa, porównujące insulinę glulizynową (podawaną 0-15 minut przed posiłkiem) ze zwykłą insuliną ludzką (podawaną 30-45 minut przed posiłkiem) podawane podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących jako insulinę podstawową insulinę izofanową. Średni wskaźnik masy ciała (BMI) u tych pacjentów wynosił $34,55$ kg mc./m² pc. Insulina glulizynowa wywoływała porównywalne do zwykłej insuliny ludzkiej zmiany stężenia glikowanej hemoglobiny (wyrażone w równoważnikach HbA_{1c}) między początkowym, a końcowym punktem

badania po 6 miesiącach (-0,46% dla insuliny glulizynowej i -0,30% dla zwykłej insuliny ludzkiej, $p=0,0029$) i między początkowym, a końcowym punktem badania po 12 miesiącach (-0,23% dla insuliny glulizynowej i -0,13% dla zwykłej insuliny ludzkiej, różnica nieznamienna). W badaniu tym większość pacjentów (79%) mieszała insulinę krótko działającą z insuliną izofanową bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Natomiast 58% uczestników badania przyjmowało w chwili randomizacji doustne leki przeciwcukrzycowe, które zalecono im nadal przyjmować w tych samych dawkach.

Rasa i płeć

Analiza danych pochodzących z podgrup wydzielonych ze względu na rasę i wiek przeprowadzona w ramach kontrolowanych badań klinicznych u dorosłych nie wykazała różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania insuliny glulizynowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

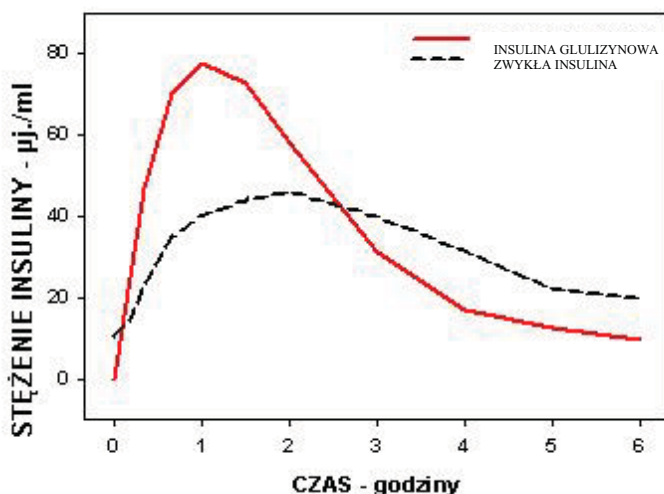
Podstawienie w insulinie ludzkiej aminokwasu asparaginy w pozycji B3 lizyną oraz lizyny w pozycji B29 kwasem glutaminowym sprzyja szybszemu wchłanianiu.

W badaniu z udziałem 18 ochotników płci męskiej z cukrzycą typu 1, w wieku od 21 do 50 lat, stwierdzono, że insulina glulizynowa stosowana w dawkach od 0,075 do 0,4 jednostek/kg, wykazuje proporcjonalne do dawki działanie wczesne, maksymalne i całkowite.

Wchłanianie i biodostępność

Z profili farmakokinetycznych insuliny glulizynowej u zdrowych ochotników oraz u chorych na cukrzycę (typu 1 lub 2) wynika, że lek ten w porównaniu ze zwykłą insuliną ludzką charakteryzuje się około dwukrotnie szybszym wchłanianiem i około dwukrotnie wyższą wartością stężenia maksymalnego w osoczu.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na cukrzycę typu 1, po podskórnym podaniu insuliny glulizynowej w dawce 0,15 jednostek/kg mc. wartość t_{max} wynosiła 55 minut, a wartość C_{max} $82 \pm 1,3$ μ jednostek/ml, w porównaniu do wartości uzyskiwanych po podskórnym podaniu takiej samej dawki zwykłej insuliny ludzkiej: t_{max} - 82 minuty, a C_{max} - $46 \pm 1,3$ μ jednostek/ml. Średni czas pozostawania insuliny glulizynowej w krążeniu ogólnym był krótszy (98 minut) niż w przypadku zwykłej insuliny ludzkiej (161 minut) (patrz rys. 3).



Rys. 3. Profil farmakokinetyczny insuliny glulizynowej oraz zwykłej insuliny ludzkiej u pacjentów z cukrzycą typu 1 po podaniu dawki 0,15 jednostek/kgmc.

W badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 po podskórnym podaniu 0,2 jednostek/kg mc. insuliny glulizynowej, wartość C_{max} wynosiła 91 μ jednostek/ml w przedziale międzykwartylowym od 78 do 104 μ jednostek/ml.

Po podskórnym podaniu insuliny glulizynowej w powłoki brzuszne, mięsień naramienny i udo, stwierdzano podobne profile zależności stężenia od czasu z nieco szybszym wchłanianiem po podaniu w powłoki brzuszne niż w przypadku wstrzykiwania w skórę uda. Szybkość wchłaniania z mięśnia naramiennego osiągała wartości pośrednie (patrz punkt 4.2). Bezwzględna biodostępność (70%) insuliny glulizynowej była podobna pomiędzy miejscami wstrzyknięcia i wykazywała niewielką zmienność u poszczególnych pacjentów (CV 11%). Podanie insuliny glulizynowej w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wywołuje silniejszą odpowiedź ogólnoustrojową w porównaniu z podaniem podskórnym, z 40 razy wyższym stężeniem maksymalnym [$C_{\max}$].

Otyłość

W innym badaniu klinicznym I fazy przeprowadzonym z zastosowaniem insuliny glulizynowej oraz insuliny lispro u 80 osób bez cukrzycy, z szerokim zakresem wskaźników masy ciała (18-46 kg mc./m² pc.) wykazano, że szybkie wchłanianie oraz wartości całkowitego działania na ogół utrzymują się w szerokim zakresie wskaźników masy ciała.

Czas do wystąpienia 10% całkowitego działania insuliny uzyskano około 5 do 6 minut wcześniej po podaniu insuliny glulizynowej.

Dystrybucja i eliminacja

Dystrybucja i eliminacja insuliny glulizynowej i zwykłej insuliny ludzkiej po podaniu dożylnym jest podobna. Objętość dystrybucji dla pierwszej z nich wynosi 13 l, a dla drugiej – 22 l, podczas gdy okres półtrwania wynosi odpowiednio 13 i 18 minut.

Po podaniu podskórnym insulina glulizynowa ulega eliminacji szybciej niż zwykła insulina ludzka, przy czym pozorny okres półtrwania tych insulin wynosi odpowiednio 42 i 86 minut. W badaniu krzyżowym, w którym analizowano zdrowych ochotników i pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2, którym podawano insulinę glulizynową, pozorny okres półtrwania mieścił się od 37 do 75 minut (przedział międzykwartylowy).

Insulina glulizynowa wykazuje się słabym wiązaniem z białkami osocza, podobnie jak insulina ludzka.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu klinicznym przeprowadzonym na pacjentach bez cukrzycy z różnym stanem czynności nerek (klirens kreatyniny >80 ml/min, 30-50 ml/min, <30 ml/min) stwierdzono, że szybkie działanie insuliny glulizynowej było zachowane. Jednak zapotrzebowanie na insulinę w niewydolności nerek może być zmniejszone.

Zaburzenie czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne nie były badane w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją bardzo ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne insuliny glulizynowej badano u dzieci (7-11 lat) i młodzieży (12-16 lat) chorych na cukrzycę typu 1. W obu grupach wiekowych insulina glulizynowa ulegała szybkiemu wchłanianiu, zaś wartości $t_{\max}$ i $C_{\max}$ były podobne jak u dorosłych (patrz punkt 4.2). Po podaniu bezpośrednio przed posiłkiem insulina glulizynowa zapewniała lepszą kontrolę poposiłkową glikemii niż zwykła insulina ludzka, podobnie jak u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Wzrost stężenia glukozy (AUC_{0-6h}) wynosił $641 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{dl}^{-1}$ dla insuliny glulizynowej oraz $801 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{dl}^{-1}$ dla zwykłej insuliny ludzkiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne nie wykazały innych działań toksycznych, oprócz działania związanego z farmakodynamiczną aktywnością polegającą na obniżaniu poziomu glukozy we krwi (hipoglikemia), różnych niż działania toksyczne zwykłej insuliny ludzkiej lub mających znaczenie kliniczne dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

metakrezol
sodu chlorek
trometamol
polisorbat 20
kwas solny stężony
sodu wodorotlenek
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem ludzkiej insuliny izofanowej.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym użyciu wstrzykiwacza

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze poniżej 25°C z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwacze będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Wstrzykiwacze nieużywane

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Unikać bezpośredniego kontaktu produktu Apidra z zamrażalnikiem lub z pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacze używane

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania, punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór we wkładzie o pojemności 3 ml (z bezbarwnego szkła) z tłoczkiem (bromobutyloowo-gumowym) i otoczonym nasadką (alumiiniową) korkiem (bromobutyloowo-gumowym).

Wkład umieszczony jest we wstrzykiwaczu gotowym do użycia. Dostępne są opakowania po 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 i 10 wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz należy przechować przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej.

Przed użyciem należy obejrzeć wkład. Można go stosować jedynie wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych cząstek stałych oraz posiada konsystencję podobną do wody. Apidra jest roztworem i nie wymaga mieszania ani wstrząsania przed użyciem.

Nie wolno nigdy stosować pustych wstrzykiwaczy. Należy pozbyć się ich w odpowiedni sposób.

W celu uniknięcia zanieczyszczenia, należy bezwzględnie przestrzegać stosowania wstrzykiwacza przez jednego pacjenta.

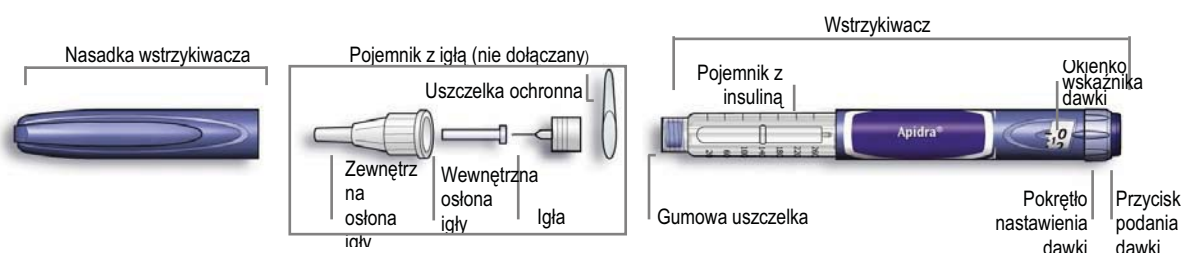
Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glulizynowej i innych insulin (patrz punkt 4.4).

Mieszanie z insulinami

Preparat Apidra należy pobrać do strzykawki pierwszy, mieszając go z ludzką insuliną izofanową (NPH). Wstrzyknięcia należy dokonać natychmiast po wymieszaniu, ponieważ brak danych dotyczących mieszanek wykonanych na długo przed wstrzyknięciem.

Postępowanie ze wstrzykiwaczem

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności zapoznania się z instrukcją obsługi zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem wstrzykiwacza SoloStar.



Schemat budowy wstrzykiwacza

Ważne informacje dotyczące używania wstrzykiwacza SoloStar:

- Przed każdym użyciem wstrzykiwacza należy ostrożnie założyć nową igłę i wykonać test bezpieczeństwa. Należy używać tylko igieł przeznaczonych do stosowania ze wstrzykiwaczem SoloStar.
- Należy zachować ostrożność aby uniknąć przypadkowego ukłucia igłą i przeniesienia zakażenia.
- Jeżeli wstrzykiwacz SoloStar jest uszkodzony lub pacjent nie ma pewności że działa on prawidłowo nie należy go używać.
- Pacjent powinien zawsze posiadać zapasowy wstrzykiwacz SoloStar na wypadek zagubienia lub uszkodzenia wstrzykiwacza aktualnie używanego.

Przechowywanie

Należy sprawdzić punkt 6.4 w celu zapoznania się z warunkami przechowywania wstrzykiwacza SoloStar.

Jeżeli wstrzykiwacz SoloStar jest przechowywany w lodówce, należy go wyjąć na 1 do 2 godzin przed wstrzyknięciem, aby ogrzał się. Wstrzykiwanie zimnego roztworu insuliny jest bardziej bolesne.

Zużytych wstrzykiwaczy należy pozbywać się w sposób określony przez lokalne władze.

Postępowanie ze wstrzykiwaczami

Wstrzykiwacz SoloStar należy chronić przed kurzem i zabrudzeniem.

Wstrzykiwacz SoloStar można wycierać z zewnątrz wilgotną szmatką.

Nie należy moczyć, myć lub smarować wstrzykiwacza, gdyż może to prowadzić do jego uszkodzenia.

Wstrzykiwacz SoloStar został opracowany tak, aby wstrzykiwać lek dokładnie i bezpiecznie. Należy obchodzić się z nim ostrożnie. Pacjent powinien unikać sytuacji, w których mogłoby dojść do uszkodzenia wstrzykiwacza SoloStar. Gdy pacjent podejrzewa, że wstrzykiwacz mógł zostać uszkodzony, należy użyć nowego wstrzykiwacza SoloStar.

Punkt 1 Kontrola insuliny

Należy sprawdzić na etykiecie wstrzykiwacza, czy zawiera właściwą insulinę. Wstrzykiwacz Apidra SoloStar jest koloru niebieskiego z ciemno-niebieskim przyciskiem podania insuliny z wypukłym pierścieniem na końcu. Po zdjęciu nasadki wstrzykiwacza należy sprawdzić również wygląd insuliny: roztwór insuliny musi być przejrzysty, bezbarwny, bez widocznych cząstek stałych oraz powinien mieć konsystencję podobną do wody.

Punkt 2 Zakładanie igły

Wolno stosować jedynie igły przeznaczone do użycia ze wstrzykiwaczem SoloStar.

Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej sterylnej igły. Po zdjęciu nasadki wstrzykiwacza igłę należy starannie założyć bezpośrednio na wstrzykiwacz.

Punkt 3 Test bezpieczeństwa

Przed każdym wstrzyknięciem należy wykonać test bezpieczeństwa.

Ustawić wskaźnik dawki na „2”.

Zdjąć zewnętrzną i wewnętrzną osłonę igły.

Trzymając wstrzykiwacz pionowo z igłą skierowaną ku górze delikatnie uderzać palcem w pojemnik z insuliną tak, aby wszystkie pęcherzyki powietrza przesunęły się w kierunku igły.

Następnie nacisnąć do oporu przycisk podania dawki insuliny.

Pojawienie się insuliny na końcu igły świadczy o sprawności wstrzykiwacza i igły.

Jeśli na końcu igły nie pojawi się insulina, należy powtórzyć czynności opisane w punkcie 3. do momentu aż insulina pojawi się na końcu igły.

Punkt 4 Ustawianie dawki insuliny

Dawkę można ustawiać z dokładnością do 1 jednostki, w zakresie od minimum 1 jednostki do maksimum 80 jednostek. Jeżeli wymagana dawka jest większa niż 80 jednostek, należy podać ją w dwóch lub więcej wstrzyknięciach.

Po wykonaniu testu bezpieczeństwa wskaźnik dawki powinien wskazywać „0”. Następnie należy wybrać dawkę.

Punkt 5 Wstrzykiwanie dawki insuliny

Lekarz powinien poinformować pacjenta o technice wstrzykiwania.

Iglę należy wkuć pod skórę.

Nacisnąć przycisk podania dawki do oporu. Przed wyjęciem igły ze skóry przytrzymać przycisk podania przez 10 sekund. Zapewni to, że cała dawka insuliny została wstrzyknięta.

Punkt 6 Zdejmowanie i wyrzucanie igły

Po każdej iniekcji igłę należy zdjąć ze wstrzykiwacza i wyrzucić ją. Postępowanie takie chroni przed zanieczyszczeniem insuliny i(lub) zakażeniem, zapobiega też ewentualnemu zapowietrzeniu bądź zatkanie igły i wyciekowi insuliny z pojemnika. Używanych igieł nie wolno stosować ponownie. Podczas zdejmowania i pozbywania się igły należy zachować szczególną ostrożność. Postępowanie zgodnie z zaleceniami dotyczącymi bezpiecznego usuwania i wyrzucania igieł (np. technika zakładania osłony igły) zmniejszy ryzyko przypadkowego ukłucia i przeniesienia zakażenia.

Nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt nad Menem
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/285/029-036

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 wrzesień 2004

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpień 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Styczeń 2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>