

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Apidra® SoloStar®, 100 j./mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: insulin glulizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadrži 100 jedinica (100 j. odgovara 3,49 mg) insulin glulizina.

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora za injekciju, što odgovara 300 j.

Insulin glulizin je proizveden tehnologijom rekombinantne DNK korišćenjem *Escherichia coli*.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: metakrezol.

Za spisak svih pomoćnih supstanci videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija odraslih, adolescenata i dece uzrasta 6 godina i starijekoji su oboleli od dijabetes melitusa , kada je neophodno lečenje insulinom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jačina leka izražena je u jedinicama. Ove jedinice se isključivo odnose na lek Apidra SoloStar i nisu iste kao i.j. ili jedinice koje označavaju jačinu drugih insulinskih analoga (videti odeljak 5.1).

Apidra SoloStar se mora primeniti u kombinaciji sa insulinom srednje dugog ili dugog dejstva ili analogom bazalnog insulina, a može se primenjivati i sa oralnim hipoglikemicima.

Doza leka Apidra SoloStar podešava se individualno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega farmakokinetičke karakteristike insulin glulizina ostaju, uglavnom, nepromenjene. Međutim, u slučaju oštećene funkcije bubrega, potrebe za insulinom mogu biti smanjene (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje farmakokinetičkih osobina insulin glulizina kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre nisu vršena. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre potrebe za insulinom mogu biti smanjene zbog smanjene sposobnosti glukoneogeneze i smanjenog metabolizma insulina.

Pacijenti starije životne dobi

Nema dovoljno podataka o farmakokinetici kod pacijenti starije životne dobi sa dijabetes melitusom. Slabljenje funkcije bubrega može da vodi smanjenju potreba za insulinom.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno relevantnih kliničkih saznanja o primeni leka Apidra SoloStar kod dece mlađe od 6 godina.

Način primene

Supkutana primena

Lek Apidra SoloStar treba primeniti supkutanom injekcijom neposredno pre ili posle obroka (0-15 min.). Lek Apidra SoloStar treba primeniti supkutano u kožu abdominalnog zida, butine ili nadlaktice. Injekciona mesta u okviru injekcionih površina (abdomen, butina ili deltoidni predeo) treba menjati od jedne do druge injekcije. Brzina resorpcije, pa prema tome i početak i vreme trajanja dejstva, mogu da budu uslovljeni injekcionim mestom, fizičkom aktivnošću, kao i drugim promenljivim faktorima. Supkutano injiciranje u kožu abdominalnog zida omogućuje nešto bržu resorpciju u odnosu na druga injekciona mesta (videti odeljak 5.2).

Posebnu pažnju treba obratiti na to da se injekcija ne ubrizga u krvni sud. Posle davanja injekcije, mesto injekcije ne treba masirati. Pacijentima treba kroz obuku pokazati kako da koriste pravilne metode ubrizgavanja injekcije.

Mešanje sa insulinima

Kada se lek Apidra SoloStar primenjuje kao supkutana injekcija ne sme se mešati sa drugim lekovima osim sa NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) humanim insulinom.

Pre upotrebe pena SoloStar mora se pažljivo pročitati Uputstvo za upotrebu, koji je sastavni deo Uputstva za lek (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Hipoglikemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prebacivanje pacijenta na novu vrstu insulina ili insulin glulizin drugog proizvođača mora da se obavi pod strogim medicinskim nadzorom. Promene jačine, naziva leka (proizvođač), tipa (regularni, *Neutral Protamine Hagedorn [NPH]*, lente, dugodelujući itd.), porekla (animalni, humani, analog humanog insulina) i/ili metode proizvodnje mogu da dovedu do promene u doziranju. Istovremena terapijska primena oralnih antidijabetika može, takođe, da zahteva korekciju.

Hiperglikemija

Neodgovarajuće doziranje ili prekid terapije može, pogotovo kod insulin zavisnih dijabetičara, dovesti do hiperglikemije i dijabetesne ketoacidoze, potencijalno životno ugrožavajućih.

Hipoglikemija

Vreme pojave hipoglikemije zavisi od profila dejstva upotrebljenog insulina i stoga se može promeniti kada dođe do promene režima lečenja.

Stanja koja mogu da promene rane, upozoravajuće simptome hipoglikemije ili da ih priguše, su dugotrajan dijabetes, intenzivirana insulinska terapija, dijabetesne neuropatije ili upotreba lekova, npr. beta blokatora, ili pak, prelazak sa insulina životinjskog porekla na humani insulin.

Podešavanje doze može takođe biti neophodno ako se pacijent podvrgne većoj fizičkoj aktivnosti ili ako promeni uobičajeni raspored obroka. Intenzivna fizička aktivnost neposredno posle obroka može da poveća rizik za hipoglikemiju.

Hipoglikemija se, ako se javi posle injekcije analoga insulina brzog dejstva, može javiti brže nego posle injekcije humanog rastvorljivog insulina.

Nekorigovane hipoglikemijske ili hiperglikemijske reakcije mogu dovesti do gubitka svesti, kome ili smrti. Potrebe za insulinom mogu da budu izmenjene tokom bolesti ili emocionalnih poremećaja.

Medicinske greške

Registrovani su slučajevi medicinskih grešaka nenamerne primene drugih insulina, posebno dugodelujućih insulina, umesto insulin glulizina. Oznake na insulinu moraju se proveriti pre svake injekcije da bi se izbegla slučajna zamena insulin glulizina i ostalih insulina.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tako da se može smatrati da je suštinski bez natrijuma. Apidra SoloStar sadrži metakrezol, koji može izazvati alergijske reakcije.

Istovremena upotreba leka Apidra SoloStar i pioglitazona

Prijavljeni su slučajevi pojave srčane insuficijencije pri istovremenoj upotrebi pioglitazona i insulina, a pogotovo kod pacijenata sa već postojećim faktorima rizika za razvoj srčane insuficijencije. Ovo treba imati u vidu ukoliko se razmatra terapija koja podrazumeva kombinovanu primenu leka Apidra SoloStar i pioglitazona. Ako se kombinacija koristi, kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije poput porasta telesne mase i pojave edema. Upotrebu pioglitazona treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja kardioloških simptoma.

Rukovanje penom

Pre upotrebe SoloStar pena mora se pažljivo pročitati Uputstvo za upotrebu, koja su sastavni deo teksta Uputstva za lek. SoloStar se mora upotrebljavati isključivo prema preporukama i savetima iz Uputstva za upotrebu (videti odeljak 6.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija nisu sprovedena. Na osnovu iskustva sa drugim insulinskim lekovima, ne očekuje se pojava klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Brojne supstance utiču na metabolizam glukoze i mogu da uslove prilagođavanje doza insulin glulizina, kao i posebno pažljivo praćenje efekata lečenja.

Supstance koje mogu da pojačaju hipoglikemijsko dejstvo i da povećaju osetljivost na hipoglikemiju uključuju: oralne antidijetike, ACE inhibitore, dizopiramid, fibrate, fluoksetin, inhibitore MAO, pentoksifilin, propoksifen, salicilate i sulfonamidske antibiotike.

Supstance koje mogu da smanje hipoglikemijsku aktivnost uključuju: kortikosteroide, danazol, diazoksid, diuretike, glukagon, izoniazid, derivate fenotiazina, somatropin, simpatikomimetike (npr. adrenalin, salbutamol, terbutalin), tireoidne hormone, estrogene, progestine (npr. oralne kontraceptive), inhibitore proteaza i atipične antipsihotike (npr. olanzapin i klopazin).

Beta-blokatori, klonidin, soli litijuma i alkohol mogu da pojačaju ili da oslabe hipoglikemijsko dejstvo insulina. Pentamidin može da izazove hipoglikemiju, koja ponekad može da bude praćena hiperglikemijom.

Pored toga, pod uticajem simpatikolitika, kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, znaci adrenergičke kontraregulacije mogu biti smanjeni ili odsutni.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni insulin glulizina kod trudnica ne postoje ili su malobrojni (manje od 300 prijavljenih ishoda trudnoća).

Tokom reproduktivnih studija na životinjama nisu otkrivene nikakve razlike između insulin glulizina i humanog insulina u odnosu na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, okot i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Trudnicama se lek mora oprezno propisivati. Neophodno je pažljivo praćenje postignute kontrole koncentracije glukoze.

Bitno je za pacijentkinje sa prethodno postojećim ili gestacijskim dijabetesom da se tokom čitave trudnoće održava dobra kontrola metabolizma. Potreba za insulinom može se smanjiti tokom prvog trimestra, a po pravilu se povećava tokom drugog i trećeg trimestra. Neposredno posle porođaja, potrebe za insulinom naglo se smanjuju.

Dojenje

Nije poznato da li se insulin glulizin izlučuje mlekom majke, ali insulin po pravilu ne prolazi u majčino mleko i ne resorbuje se posle oralne primene.

Kod žena koje doje može postojati potreba za prilagođavanjem doze insulina i načina ishrane.

Plodnost

Reproduktivne studije na životinjama nisu pokazale neželjena dejstva insulina glulizina na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost pacijenta da se koncentriše i da reaguje može da bude poremećena usled hipoglikemije ili hiperglikemije ili, npr., usled poremećaja vida. To može da predstavlja rizik u situacijama gde su takve sposobnosti od posebne važnosti (npr. tokom upravljanja vozilom ili rada za mašinama).

Pacijente treba upozoriti da budu oprezni i predostrožni kako bi se izbegla pojava hipoglikemije dok upravljaju vozilima. To je od posebne važnosti za one pacijente koji imaju nedovoljnu svest o pojavi upozoravajućih simptoma nastanka hipoglikemije ili pak pate od čestih epizoda hipoglikemije. Treba razmisliti o tome da li je uopšte preporučljivo u takvim uslovima upravljati vozilom ili raditi za mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Hipoglikemija, kao najčešće neželjeno dejstvo insulinske terapije, može da se pojavi ako je doza insulina previsoka u odnosu na potrebe za insulinom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sledeće neželjene reakcije, registrovane tokom kliničkih ispitivanja, predstavljene su po klasama organskih sistema i po opadajućoj učestalosti (veoma često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$, $< 1/10$; povremeno: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; retko: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$; veoma retko: $< 1/10000$), nepoznata učestalost (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

U svakoj grupi iste učestalosti, neželjena dejstva su poredana po opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA Klase sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Reakcije na mestu primene injekcije; Lokalne reakcije preosetljivosti		Lipodistrofija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Sistemske reakcije preosetljivosti	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji metabolizma i ishrane

Simptomi hipoglikemije se obično javljaju naglo. Mogu da uključuju hladan znoj, hladnu bledu kožu, malaksalost, nervozu ili tremor, anksioznost, neuobičajen zaumor ili slabost, konfuziju, otežanu koncentraciju, omaglicu, preteranu glad, vizuelne promene, glavobolju, mučninu i palpitacije.

Hipoglikemija može da postane veoma teška i može da dovede do gubitka svesti i/ili konvulzija, a za posledicu može da ima privremen ili trajan poremećaj moždane funkcije ili, čak, smrt.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Lokalne reakcije preosetljivosti (crvenilo, otok i svrab na mestu injekcije) mogu da se jave tokom terapije insulinom. Ove reakcije su obično prolazne i, obično, nestaju u nastavku terapije.

Lipodistrofija na mestu primene može da se javi ukoliko se ne menja mesto primene injekcije.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Kao sistemske reakcije preosetljivosti mogu da se jave urtikarija, stezanje u grudima, dispnea, alergijski dermatitis i pruritus. Teški slučajevi generalizovane alergije, uključujući i anafilaktičke reakcije, mogu da ugroze život.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Hipoglikemija može da nastane kao rezultat veće aktivnosti insulina u odnosu na relativni unos hrane i potrošnju energije.

Ne postoje specifični podaci koji se odnose na predoziranje insulin glulizinom. Hipoglikemija se, međutim, može razviti u fazama.

Nadzor

Blage epizode hipoglikemije mogu da se saniraju oralnom unosom glukoze ili slatkiša. Stoga se savetuje da pacijenti koji su oboleli od dijabetesa uvek nose sa sobom kocke šećera, slatkiše, slatki keks ili zaslađen voćni sok.

Teške epizode hipoglikemije, kod kojih pacijent gubi svest, mogu biti lečene glukagonom (0,5 – 1 mg), koji će intramuskularno ili supkutano, primeniti odgovarajuće obučeno lice, ili glukozom, koju će intravenski primeniti zdravstveni radnik. Glukozu treba intravenski dati ako pacijent ne reaguje na glukagon u roku od 10-15 minuta.

Nakon povratka svesti pacijenta, a da bi se sprečila ponovna pojava hipoglikemije, preporučuje se peroralni unos ugljenih hidrata.

Posle injekcije glukagona, stanje pacijenta se mora pratiti u bolničkim uslovima da bi se utvrdio razlog za pojavu tako teškog oblika hipoglikemije i sprečilo javljanje sličnih epizoda.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: A10AB06

Mehanizam dejstva

Insulin glulizin je rekombinantni analog humanog insulina, po jačini ekvivalentan regularnom humanom insulinu. Dejstvo insulin glulizina nastupa brže i traje kraće od dejstva regularnog humanog insulina.

Primarno dejstvo insulina i analoga insulina, uključujući i insulin glulizin je regulacija metabolizma glukoze. Insulin snižava koncentraciju glukoze u krvi stimulacijom njenog preuzimanja na periferiji, a posebno od strane ćelija skeletnih mišića i masnog tkiva, kao i inhibicijom produkcije glukoze u jetri. Insulin inhibira lipolizu u adipocitima, inhibira proteolizu i pojačava sintezu proteina.

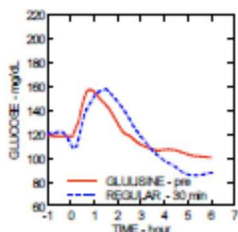
Studije na zdravim dobrovoljcima i pacijentima sa dijabetesom pokazale su da supkutano dat insulin glulizin deluje brže i kratkotrajnije od regularnog humanog insulina, primenjenog supkutano. Kada se insulin glulizin dá supkutano, sniženje koncentracije glukoze će nastupiti posle 10-20 minuta. Efikasnost insulina glulizina i regularnog humanog insulina pri intravenskoj primeni bila je ekvipotentna. Jedna jedinica insulina glulizina snižavala je koncentraciju glukoze kao i jedna jedinica regularnog humanog insulina.

Proporcionalnost doza

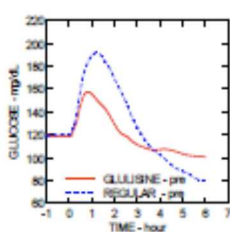
Studija koja je uključivala 18 pacijenata muškog pola sa dijabetes melitusom tip 1, starosti od 21 do 50 godina, pokazala je da je kod primene insulina glulizina efekat sniženja koncentracije glukoze proporcionalan primenjenoj dozi, ukoliko se te doze kreću u rasponu od 0,075 do 0,15 j./kg, a da je kod doza od 0,3 j./kg ili višim efekat proporcionalnog sniženja koncentracije glukoze manji, kao kod humanog insulina.

Insulin glulizin deluje duplo brže od regularnog humanog insulina i završava dejstvo snižavanja nivoa glukoze u krvi otprilike dva sata pre regularnog humanog insulina.

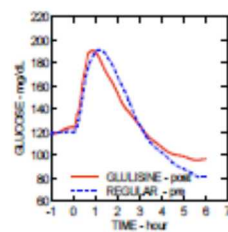
U kliničkim ispitivanjima faze I na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 1 ispitivan je profil sniženja koncentracije glukoze posle supkutane primene insulina glulizina i regularnog humanog insulina u dozama od po 0,15 j./kg, i to u raznim vremenskim intervalima u odnosu na 15 minutni standardni obrok. Podaci pokazuju da insulin glulizin, dat dva minuta pre obroka obezbeđuje sličnu postprandijalnu kontrolu glikemije kao i regularni humani insulin, dat 30 minuta pre obroka. Dat dva minuta pre obroka, insulin glulizin je obezbeđivao bolju postprandijalnu kontrolu glikemije nego regularni humani insulin dat takođe dva minuta pre obroka. Insulin glulizin dat 15 minuta posle početka obroka doveo je do slične kontrole glikemije kao i regularni humani insulin dat dva minuta pre obroka (videti sliku 1).



Slika 1A



Slika 1B



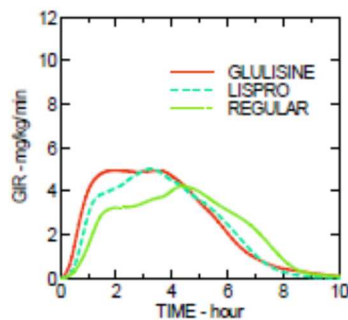
Slika 1C

Slika 1: Prosečni efekat na sniženje glukoze tokom 6 sati kod 20 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1.

Insulin glulizin dat 2 minuta (GLULISIN pre) pre početka obroka u poređenju sa regularnim humanim insulinom datim 30 minuta (REGULAR 30 min) pre početka obroka (slika 1A), i u odnosu na regularni humani insulin dat 2 minuta (REGULAR pre) pre obroka (slika 1B). Insulin glulizin dat 15 minuta (GLULISINE post) od početka obroka u poređenju sa regularnim humanim insulinom datim 2 minuta (REGULAR pre) pre početka obroka (slika 1C). Na x-osi, 0 (strelica) označava početak petnaestominutnog obroka.

Gojaznost

Ispitivanje faze I primene insulina glulizina, lispro i regularnog humanog insulina u populaciji gojaznih, pokazalo je da insulin glulizin zadržava svoje osobine brzog dejstva. U ovom ispitivanju vreme do postizanja 20% ukupne PIK i PIK (0-2h), koje predstavlja ranu pojavu dejstva na snižavanja koncentracije glukoze, iznosilo je 114 minuta i 427 mg/kg za insulin glulizin, 121 minuta i 354 mg/kg za insulin lispro, odnosno 150 minuta i 197 mg/kg za regularni humani insulin (videti sliku 2).



Slika 2

Slika 2: Brzine infuzije glukoze posle supkutane primene doza od po 0,3 j./kg insulina glulizina (GLULIZIN), insulina lispro (LISPRO) ili regularnog humanog insulina (REGULAR) u populaciji gojaznih.

Drugo ispitivanje faze I primene insulina glulizina i lispro insulina u populaciji bez dijabetesa koje je uključivalo 80 pacijenata sa širokim spektrom vrednosti BMI (18-46 kg/m²) pokazalo je da se brzo dejstvo insulina održava gotovo u celom opsegu vrednosti BMI, dok se ukupan efekat smanjenja koncentracije glukoze smanjuje sa porastom gojaznosti.

Prosečna vrednost ukupne GIR PIK između 0-1 sata je bila 102±75 mg/kg odnosno 158±100 mg/kg za doze 0,2 odnosno 0,4 j./kg insulina glulizina, nasuprot 83,1±72,8 mg/kg odnosno 112,3±70,8 mg/kg za doze 0,2 i 0,4 j./kg lispro insulina.

Ispitivanje faze I primene insulina glulizina i lispro insulina [90% CI: 0,81; 0,95 (p<0,01)] koje je uključivalo 18 gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (BMI između 35 i 40 kg/m²) pokazalo je da insulini glulizin i lispro efektivnije kontrolišu dnevne postprandijalne oscilacije koncentracije glukoze u krvi.

Klinička efikasnost i bezbednost primene

Dijabetes melitus tip 1 - Odrasli

U okviru kliničkih ispitivanja faze III koja su trajala 26 nedelja, izvršena su uporedna ispitivanja insulina glulizina i insulina lispro, u oba slučaja injiciranih supkutano kratko vreme pre obroka (0-15 minuta) pacijentima sa dijabetes melitusom tip 1, uz primenu insulina glargina kao bazalnog insulina. Insulini glulizin i lispro bio je jednako efikasan kao i insulini lispro i regularni insulini u regulaciji glikemije, pri čemu je za kontrolu služila koncentracija glikoziliranog Hb (izraženog kao ekvivalent HbA_{1c}) registrovana na početku i na završetku ispitivanja. Merenjima koncentracije glukoze u krvi od strane pacijenta ustanovljeno je da su rezultati obe terapije bili slični. Za razliku od insulina lispro, kod pacijenata na insulini glulizin nije bilo neophodno povećanje doze bazalnog insulina.

U okviru kliničkih ispitivanja faze III koja su trajala 12 nedelja, sprovedena na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 1, koji su primali insulini glargin kao osnovnu terapiju, ustanovljeno je da primena insulina glulizina neposredno posle obroka obezbeđuje efikasnost sličnu efikasnosti insulina glulizina datog neposredno pre obroka (0-15 minuta) ili regularnog insulina datog pre obroka (30-45 minuta).

U protokolu definisanoj populaciji je, u odnosu na grupu koja je dobijala regularni insulini, značajno veće smanjenje GHb registrovano u grupi koja je glulizin dobijala pre obroka.

Dijabetes melitus tip 1 – Pedijatrijska populacija

U okviru kliničkih ispitivanja faze III koja su trajala 26 nedelja, izvršena su uporedna ispitivanja insulina glulizina i insulina lispro, u oba slučaja injiciranih supkutano kratko vreme pre obroka (0-15 minuta) kod dece (4-5 godina: n=9; 6-7 godina: n=32; 8-11 godina: n=149) i adolescenata (12-17 godina: n=382) sa dijabetesom mellitusom tip 1 koji su kao bazalni insulini koristili insulini glargin ili NPH insulini. Insulini glulizin i lispro bio je sličan lispro insulini u pogledu glikemijske kontrole što se reflektovalo u promenama koncentracije glikoziliranog Hb (GHb izraženog kao ekvivalent HbA_{1c}) na početku i na kraju ispitivanja i u promenama koncentracije glukoze u krvi kod samokontrole.

Nema dovoljno kliničkih podataka o primeni leka Apidra SoloStar kod dece mlađe od 6 godina.

Dijabetes melitus tip 2 - Odrasli

Izvršeno je kliničko ispitivanje faze III, koje je trajalo 26 nedelja, koje se nastavilo 26-nedeljnim ispitivanjem bezbednosti primene leka, u kojima je uporedno ispitan insulini glulizin (0-15 minuta pre

obroka) sa regularnim humanim insulinom (30-45 minuta pre obroka) injiciranih supkutano kod pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2, koji su kao bazalni insulin koristili NPH insulin. Prosečni indeks telesne mase (BMI) pacijenta iznosio je 34,55 kg/m². Ustanovljeno je da je insulin glulizin bio sličan regularnom humanom insulinu u pogledu promene nivoa glikoziliranog Hb (izraženog kao ekvivalent HbA_{1c}) na početku i posle 6 meseci (-0,46% za insulin glulizin, odnosno -0,30% za regularni humani insulin, p=0,0029), kao i na početku i posle 12 meseci (-0,23% za insulin glulizin, odnosno -0,13% za regularni humani insulin, razlika bez značaja). U ovom ispitivanju je najveći broj pacijenta (79%) mešao svoj insulin kratkog dejstva sa NPH insulinom neposredno pre injiciranja, dok je 58% pacijenta koristilo oralne antidijabetike u vreme randomizacije, pa im je savetovano da nastave sa njihovim uzimanjem u istoj dozi.

Rasa i pol

U kontrolisanim kliničkim studijama kod odraslih pacijenta, nisu ustanovljene razlike u bezbednosti i efikasnosti između analiziranih podgrupa, na osnovu rase i pola.

5.2. Farmakokinetički podaci

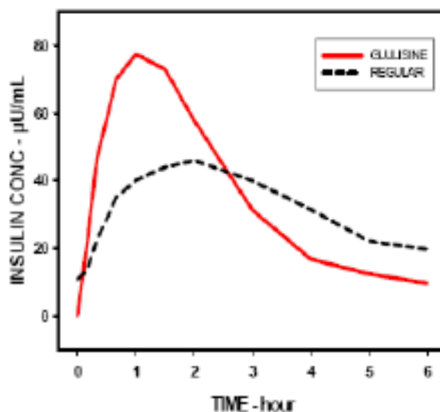
Kod insulin glulizina zamena u humanom insulinu amino kiseline asparagina na položaju B3 lizinom i lizina na položaju B29 glutaminskom kiselinom doprinosi bržoj resorpciji leka.

U studiji koja je uključivala 18 pacijenata muškog pola sa dijabetes melitusom tip 1, starosti od 21 do 50 godina, insulin glulizin je pokazao da je efekat sniženja koncentracije glukoze proporcionalan dozi, kod rane, maksimalne i ukupne izloženosti, kod doza u raponu od 0,075 do 0,4 j./kg.

Resorpcija i bioraspoloživost

Farmakokinetički profili kod zdravih dobrovoljaca i pacijenta sa dijabetesom (tip 1 ili 2) pokazuju da je resorpcija insulin glulizina bila skoro dvostruko brža, sa maksimalnim koncentracijama oko dva puta većim u odnosu na regularni humani insulin.

U ispitivanju kod pacijenta sa dijabetesom mellitus tip 1, posle supkutane primene 0,15 j./kg insulin glulizina, T_{max} je iznosilo 55 minuta a C_{max} 82±1,3 mikrojediniica/mL, u poređenju sa T_{max} od 82 minuta i C_{max} od 46±1,3 mikrojediniica./mL za regularni humani insulin. Srednje vreme zadržavanje insulin glulizina u sistemskoj cirkulaciji bilo je kraće (98 minuta) od onog za regularni humani insulin (161 minut) (vidi sliku 3).



Slika 3

Slika 3: Farmakokinetički profil insulin glulizina i regularnog humanog insulina kod pacijenta sa tipom 1 dijabetesa posle primene doza od 0,15 j./kg.

U ispitivanju kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, posle supkutane primene 0,2 jedinice/kg insulin glulizina, C_{max} je iznosilo 91 mikrojediniica/mL, uz interkvartilne raspone od 78–104 mikrojediniica/mL.

Kada je insulin glulizin injiciran supkutano u abdomen, nadlakticu i butinu, profili odnosa vreme - koncentracija bili su slični, uz nešto bržu resorpciju posle primene u regiju abdomena u poređenju sa regijom butine. Resorpcija sa lokaliteta nadlaktice bila je između opisanih (videti odeljak 4.2). Apsolutna bioraspoloživost insulin glulizina (70%), slična je nezavisno od mesta injekcije, uz malu varijabilnost kod istog ispitanika (11% CV). Intravenska bolus primena insulina glulizina dovela je do veće sistemske izloženosti u poređenju sa supkutanom injekcijom, sa približno 40 puta većom C_{max}.

Gojaznost

Ispitivanje faze I primene insulin glulizina i lispro insulina u populaciji bez dijabetesa koje je uključivalo 80 pacijenata sa širokim rasponom vrednosti indeksa telesne mase (BMI) od 18 do 46 kg/m² je pokazalo da se brza apsorpcija i ukupna izloženost, generalno održavaju u okviru širokog spektra BMI.

Vreme od 10% ukupne izloženosti insulinu je dostignuto 5-6 minuta ranije sa insulinom glulizinom.

Distribucija i eliminacija

Distribucija i eliminacija insulin glulizina i regularnog humanog insulina posle intravenske primene slični su, uz vrednosti volumena distribucije od 13 L i 22 L i vrednosti poluvremena eliminacije od 13, odnosno 18 minuta.

Posle supkutane primene, insulin glulizin se izlučuje brže nego regularni humani insulin, sa vrednostima poluvremena eliminacije od 42 minuta, za razliku od 86 minuta za regularni humani insulin. U analizi unakrsne studije insulin glulizina kod zdravih osoba i pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1 ili 2, poluvreme eliminacije kretalo se u rasponu od 37 do 75 minuta (interkvartilni raspon).

Insulin glulizin se, slično humanom insulinu, slabo vezuje za proteine plazme.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U okviru kliničkog ispitivanja kod osoba bez dijabetesa, sa širokim dijapazonom bubrežne funkcije (CrCl > 80 mL/min, 30-50 mL/min i < 30 mL/min), brzodelujuća svojstva insulin glulizina bila su, po pravilu, nepromenjena. Treba, međutim, imati na umu i to da, zbog renalne insuficijencije, potrebe za insulinom mogu da budu manje.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetička svojstva nisu ispitivana kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre.

Pacijenti starije životne dobi

Podataka o farmakokinetici kod starijih sa dijabetes melitusom ima vrlo malo.

Deca i adolescenti

▪ Ispitivanja farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava insulin glulizina vršena su kod dece (uzrasta 7–11 godina) i kod adolescenata (uzrasta 12–16 godina) sa dijabetes melitusom tip 1. U obe starosne grupe, insulin glulizin se brzo resorbovao, sa vrednostima T_{max} i C_{max} sličnim vrednostima kod odraslih (videti odeljak 4.2). Injiciran neposredno pre test obroka, insulin glulizin je, u odnosu na regularni humani insulin, obezbeđivao bolju postprandijalnu kontrolu, što je slučaj i kod odraslih (videti odeljak 5.1). Otklon glukoze (PIK_{0-6 h}) bio je 641 mg.h/dL⁻¹ za insulin glulizin, odnosno 801 mg.h/dL⁻¹ za regularni humani insulin.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rezultati pretkliničkih ispitivanja nisu otkrili toksičnost, osim one vezane za farmakodinamsko dejstvo sniženja koncentracije glukoze (hipoglikemija), što se nije razlikovalo od dejstva regularnog humanog insulina, niti je imalo klinički značaj kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Metakrezol;
Natrijum-hlorid;
Trometamol;
Polisorbat 20;
Hlorovodonična kiselina, koncentrovana;
Natrijum-hidroksid;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu vršena, insulin glulizin se ne sme mešati sa drugim lekovima insulina, osim sa NPH humanim insulinom.

6.3. Rok upotrebe

Penovi koji se ne koriste:

2 godine.

Penovi u upotrebi:

Lek može da se čuva maksimalno 28dana na temperaturi do 25°C, zaštićen od direktne toplote ili svetlosti. Penovi koji su u upotrebi se ne smeju čuvati u frižideru. Poklopac pena se mora vratiti na pen nakon svake primene radi zaštite od svetlosti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Penovi koji se ne koriste:

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne sme se zamrzavati.

Lek Apidra SoloStar nemojte stavljati uz komoru za zamrzavanje ili rashladni blok.

Čuvajte napunjeni injekcioni pen u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Penovi u upotrebi:

Za upozorenja koje se odnose na čuvanje nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je uložak od bezbojnog stakla tip I, zapremine 3mL, sa klipom (elastomerna brombutil guma) i čepom od elastomerne brombutil gume sa kapicom od aluminijuma.

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora. Uložak je hermetički zatvoren u SoloStar pen.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 penova sa uloškom, pri čemu je svaki uložak pena hermetički zatvoren u telo pena, i Uputstvo za lek.

Igla pena nije sastavni deo leka.

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

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

Pre prve upotrebe pen se mora držati 1-2 sata na sobnoj temperaturi.

Uložak se mora pažljivo pregledati pre upotrebe. Lek sme da se koristi samo ako je rastvor bistar, bezbojan, bez vidljivih čvrstih čestica i ima gustinu i izgled vode. Pošto je Apidra rastvor, pre upotrebe se ne mora resuspendovati.

Prazan pen se ne sme koristiti, već se mora pravilno odbaciti.

Da bi se izbegla kontaminacija uopšte, napunjeni injekcioni pen sme da koristi samo jedan pacijent.

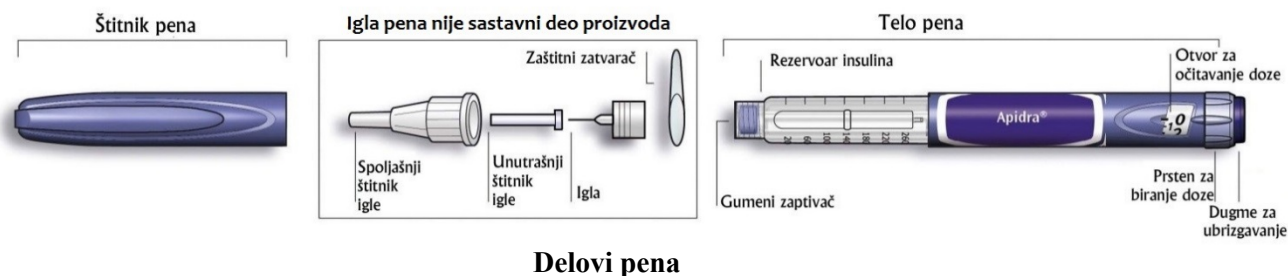
Oznake na insulinu se moraju proveriti pre svake injekcije da bi se izbegla slučajna zamena insulin glulizina i ostalih insulina (videti odeljak 4.4).

Mešanje sa drugim insulinima

Kad se meša sa humanim NPH insulinom, u injekcioni špric se prvo uvlači Apidra. Pošto nema podataka koji se odnose na ponašanje smeše pripremljene znatno pre davanja injekcije, injekcija mora da se primeni neposredno po mešanju (insulina).

Rukovanje penom

Pre korišćenja SoloStar pena mora se pažljivo pročitati Uputstvo za upotrebu, koje je sastavni deo Uputstva za lek.



Informacije važne za korišćenje SoloStar pena:

- Pre svake upotrebe pena mora se uvek pažljivo postaviti nova igla i obaviti provera protoka insulina. Ne sme se birati doza niti pritiskati dugme za ubrizgavanje pre nego što se pričvrsti igla. Moraju se koristiti isključivo igle koje su predviđene za upotrebu sa SoloStar penom.
- Moraju se preduzeti posebne mere predostrožnosti da bi se izbeglo slučajno povređivanje iglom i prenošenje infekcije.
- SoloStar se ne sme koristiti ako je oštećen ili ako postoji sumnja u njegovu ispravnost.
- Pacijenti uvek treba da imaju rezervni SoloStar pen, za slučaj da izgube ili oštete SoloStar koji koriste.

Uputstva za čuvanje

Uputstvo za čuvanje SoloStar pena nalazi se u odeljku 6.4.

Ako se SoloStar čuva u rashladnom uređaju, treba ga izneti na sobnu temperaturu 1 do 2 sata pre davanja injekcije da bi se ugrijao. Ubrižgavanje hladnog insulina je bolnije.

Iskorišćeni SoloStar pen treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Održavanje

SoloStar treba zaštititi od prašine i nečistoće.

Spoljašnjost SoloStar pena može da se čisti brisanjem vlažnom tkaninom.

Pen se ne sme potapati, prati, niti podmazivati, jer se na taj način može oštetiti.

SoloStar je konstruisan tako da funkcioniše precizno i sigurno. Penom treba pažljivo rukovati, uz izbegavanje situacija koje mogu dovesti do oštećenja SoloStar pena. Ako sumnjate da je vaš SoloStar oštećen, uzmite novi.

Korak br. 1. Provera insulina

Proverom oznake na penu proverava se da li pen sadrži odgovarajući insulin. Apidra se isporučuje u SoloStar penu plave boje. Dugme za ubrizgavanje je tamno plave boje, sa ispupčenim prstenom na vrhu. Nakon skidanja štitnika pena, mora se proveriti izgled insulina: rastvor insulina mora da bude bistar, bezbojan, bez vidljivih čestica, konzistencije slične vodi.

Korak br. 2 Postavljanje igle

Mogu se koristiti isključivo igle koje su namenjene za upotrebu sa SoloStar penom.

Pre svake injekcije se mora postaviti nova igla. Pošto se skine spoljašnji štitičnik igle, igla se mora pažljivo postaviti upravno na pen.

Korak br 3. Provera protoka insulina

Pre svakog davanja injekcije mora se obaviti provera protoka insulina kako bi bili sigurni da pen i igla pravilno funkcionišu i da bi uklonili mehuriće vazduha.

Izaberite dozu od 2 jedinice.

Sa igle se prethodno moraju skinuti spoljašnji i unutrašnji štitičnici igle.

Držeći pen sa iglom usmerenom na gore, lako kucnite prstom rezervoar da bi se mehurići vazduha, ako ih ima, podigli prema igli.

Dugme za ubrizgavanje pritisnite do kraja.

Ako insulin izlazi kroz iglu, pen i igla funkcionišu pravilno.

Ako se na vrhu igle ne pojavi insulin, ponavljajte korak br. 3 sve dok se na vrhu igle ne pojavi insulin.

Korak br. 4. Biranje doze

Dozu možete birati u rasponu od 1 jedinice do najviše 80 jedinica, postepenim povećavanjem za po jednu jedinicu. Ako je potrebna doza veća od 80 jedinica, možete je dati sa dve ili više injekcija.

Posle obavljene provere protoka insulina, na otvoru za očitavanje doze mora da se vidi "0". Tek nakon toga možete da birate dozu.

Korak br. 5. Ubrižgavanje doze

Način davanja injekcije pacijentu treba da objasni lekar/stručno lice.

Iglu treba uvesti (ubosti) u kožu.

Dugme za ubrizgavanje se mora pritisnuti do kraja. Dugme se drži pritisnuto 10 sekundi pre nego što se izvuče igla. Tako se obezbeđuje ubrizgvanje celokupne doze insulina.

Korak br. 6. Skidanje i odbacivanje igle

Iglu treba skinuti posle svake injekcije i odbaciti. Time se sprečava zagađivanje igle i/ili infekcija, sprečava se ulazak vazduha u insulinski rezervoar, kao i curenje insulina. Igle se nikada ne smeju ponovo koristiti.

Skidanje i odbacivanje igle se moraju obavljati oprezno. Pridržavajte se preporučenih mera za bezbedno skidanje i odbacivanje igala (npr. metoda pokrivanja igle jednom rukom) da biste smanjili opasnost od slučajnog povređivanja iglom i prenošenja zaraznih bolesti.

Na kraju se pen mora zaštititi vraćanjem štitičnika.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD

Španskih boraca 3/VI

Beograd-Noví Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04312-17-001

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

Datum prve dozvole: 21.07.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.