

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Apidra 100 jedinica/ml, rastvor za injekciju u patroni

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rastvora sadrži 100 jedinica (što odgovara 3,49 mg) inzulin glulizina.
Svaka patrona sadrži 3 ml rastvora za injekciju, što odgovara količini od 300 jedinica inzulin glulizina.
Inzulin glulizin se proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom na bakteriji *Escherichii coli*.

Za popis pomoćnih supstanci pogledati odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (u patroni).

Bistar, bezbojan, vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina koji boluju od šećerne bolesti (diabetes mellitus) ovisne o inzulinu.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Biološka aktivnost ovog lijeka se izražava u jedinicama. Te se jedinice odnose isključivo na Apidru i nisu jednake internacionalnim jedinicama ili jedinicama kojima se izražava biološka aktivnost drugih analoga inzulina (vidjeti odjeljak 5.1.)

Apidru treba uzimati u režimima liječenja koji uključuju srednjedugodjelujući ili dugodjelujući inzulin ili analog bazalnog inzulina, a može se uzimati i s oralnim hipoglikemicima.

Dozu Apidre treba prilagoditi svakom bolesniku.

Podaci o posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito, farmakokinetičke osobine inzulin glulizina ostaju nepromijenjene u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega. U tih bolesnika, međutim, može doći do smanjene potrebe za inzulinom (vidjeti odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke osobine inzulin glulizina nisu ispitivane u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre. U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog smanjenog kapaciteta glukoneogeneze i reduciranog metabolizma inzulina.

Starije osobe

Farmakokinetički podaci o starijim osobama koje boluju od šećerne bolesti su ograničeni. Poremećaj funkcije bubrega može dovesti do smanjene potrebe za inzulinom.

Pedijatrijska populacija

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o primjeni Apidre u djece mlađe od 6 godina.

Način primjene

Apidra 100 jedinica/ml u patronama je prikladna samo za subkutane injekcije sa penom za višekratnu upotrebu. (vidjeti sekciju 4.4). Ako je nophodna primjena špricom, intravenskom injekcijom ili infuzijom, potrebno je koristiti bočicu (vidjeti sekciju 4.4.) Za više detalja orukovanju, pogledajte sekciju 6.6.

Supkutana primjena

Apidru treba davati potkožnom injekcijom ili putem kontinuirane potkožne infuzijske pumpe.

Apidru treba primjeniti injekcijom pod kožu u zid abdomena, bedro ili nadlakticu ili kontinuiranom infuzijom u zid abdomena. Pri svakoj primjeni treba unutar odgovarajućeg područja tijela (abdomen, bedro ili nadlaktica) promijeniti mjesto u koje se daje injekcija ili infuzija, a kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti sekcije 4.4 i 4.8).

Na brzinu apsorpcije lijeka te posljedično na početak i trajanje djelovanja inzulina, mogu uticati mjesto injiciranja, vježbanje i ostali faktori. Potkožna injekcija u zid abdomena osigurava nešto bržu apsorpciju nego ostala mjesta predviđena za injiciranje (vidjeti sekcije 5.2).

Treba biti oprezan kako se ne bi injiciralo u krvni sud. Nakon primjene, mjesto injiciranja se ne smije masirati. Bolesnike treba naučiti o primjeni ispravne tehnike injiciranja .

Miješanje s inzulinama

Kada se primjenjuje potkožnom injekcijom, Apidra se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s NPH humanim inzulinom.

Za detaljnije uputstvo o rukovanju vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u sekciji 6.1.
Hipoglikemija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Prebacivanje bolesnika na drugu vrstu inzulina ili inzulina drugog proizvođača, treba provesti pod strogim medicinskim nadzorom. Promjene u jačini, nazivu inzulina (proizvođač), vrsti (obični, neutralni protamin Hagedorn [NPH], lente, dugodjelujući itd.), porijeklu (životinjski, humani, analog humanog inzulina) i/ili postupku proizvodnje mogu rezultirati promjenom u doziranju. Možda će trebati prilagoditi i dozu oralnih antidijabetika koji se daju istovremeno.

Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na područjima na kojima su se javile te reakcije moguć je potencijalni rizik od odložene apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije nakon primjene injekcija inzulina. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije i primjena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagođavanje doze antidijabetika.

Hiperglikemija

Primjena neodgovarajućih doza ili prekid liječenja, posebno u bolesnika ovisnih o inzulinu, može izazvati hiperglikemiju i dijabetičku ketoacidozu, stanja koja su potencijalno opasna po život.

Hipoglikemija

Vrijeme pojave hipoglikemije ovisi o profilu djelovanja primijenjenih inzulina i stoga se može promijeniti kad se mijenja režim liječenja.

**Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.**

Stanja koja mogu promijeniti ili umanjiti rane upozoravajuće simptome hipoglikemije uključuju dugotrajnu šećernu bolest, intenzivnu inzulinsku terapiju, dijabetičku neuropatiju te lijekove poput beta blokatora ili prelaz sa životinjskog inzulina na humani inzulini.

Prilagođavanje doze može također biti potrebno ako bolesnik poveća fizičku aktivnost ili promijeni uobičajeni raspored obroka. Vježbanje neposredno nakon obroka može povećati rizik od hipoglikemije.

U usporedbi s topljivim humanim inzulinom, hipoglikemija se može pojaviti ranije nakon injekcije brzodjelujućeg analoga.

Neliječene hipoglikemijske ili hiperglikemijske reakcije mogu uzrokovati gubitak svijesti, komu ili smrt.

Potrebe za inzulinom mogu se promijeniti za vrijeme bolesti ili emocionalnih poremećaja.

Penovi koji se primjenjuju sa Apidra 100 jedinica/ml rastvor za injekciju u patroni

Apidra 100 jedinica/ml u patronama je prikladna samo za subkutane injekcije sa penom za višekratnu upotrebu. Ako je neophodna primjena špricom, intravenskom injekcijom ili infuzijom, potrebno je koristiti bočicu.

Apidra patrone treba primijeniti sa sljedećim penovima:

- JuniorSTAR, kojim se može dozirati lijek Apidra u koracima od 0,5 jedinica
- OptiPen, KlikSTAR, Tactipen i Autopen 24, AllStar i AllStar PRO kojima se može dozirati lijek Apidra u koracima od 1 jedinice.

Ove patrone ne smiju se upotrebljavati niti s jednim drugim penom za višekratnu primjenu jer je preciznost doziranja utvrđena samo s navedenim penovima (vidjeti sekcije 4.2. i 6.6).

Neki od navedenih penova možda se neće nalaziti na tržištu u Vašoj zemlji.

Medicinske greške

Medicinske greške prijavljene su s drugim inzulinima, posebno dugodjelujućim inzulinima, koji su se greškom primijenili umjesto inzulina glulizina. Prije svakog injiciranja potrebno je uvijek provjeriti etiketu na inzulinu, a da bi se izbjegla greška zamjene inzulina glulizina sa drugim inzulinima.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, odnosno, praktički ne sadrži natrij.

Apidra sadrži metakrezol koji može izazvati alergijske reakcije.

Kombinacija Apidre sa pioglitazonom

Slučajevi srčanog zatajenja prijavljeni su kada se pioglitazon koristio u kombinaciji sa inzulinom, posebno u pacijenata s riziko-faktorom od razvoja srčanog zatajenja. O ovome treba voditi računa prije nego se razmotri kombiniranje tretmana pioglitazona sa Apidrom. Ako se koristi ova kombinacija, pacijenti se trebaju posmatrati u cilju otkrivanja znakova i simptoma srčanog zatajenja, kao što su dobivanje na težini i edem. Primjenu pioglitazona treba prekinuti ako dođe do pogoršanja srčanih simptoma.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija nisu provedena. Na temelju empirijskog znanja o sličnim lijekovima, ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Brojne supstance mogu uticati na metabolizam glukoze te može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina glulizina i osobito pažljivo nadzirati bolesnike.

Supstance koje mogu pojačati efekat inzulina na smanjenje koncentracije glukoze u krvi i povećati sklonost hipoglikemiji uključuju oralne antidijabetičke lijekove, ACE inhibitore, dizopiramid, fibrate, fluoksetin, inhibitore MAO (monoamino oksidaze), pentoksifilin, propoksifen, salicilate i sulfonamidske antibiotike.

**Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.**

Supstance koje mogu oslabiti efekat inzulina na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uključuju kortikosteroide, danazol, diazoksid, diuretike, glukagon, izoniazid, derivate fenotiazina, somatropin, simpatomimetske lijekove (npr. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin), hormone štitnjače, estrogene, progestine (npr. u oralnim kontraceptivima), inhibitore proteaza i atipične antipsihotične lijekove (npr. olanzapin i klopazapin).

Beta-blokatori, klonidin, soli litija ili alkohol mogu ili pojačati ili oslabiti efekat inzulina na smanjenje nivoa glukoze u krvi. Pentamidin može uzrokovati hipoglikemiju, nakon koje katkad može nastupiti hiperglikemija.

Osim toga, djelovanjem simpatolitika kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, mogu se smanjiti ili izostati znaci adrenergičke proturegulacije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni inzulina glulizina u trudnica (manje od 300 ishoda trudnoća) ne postoje, ili su malobrojni.

Istraživanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala razliku između inzulina glulizina i humanog inzulina što se tiče trudnoće, embrionalnog/fetalnog razvoja, porođaja, ili postnatalnog razvoja (vidjeti odjeljak 5.3.).

Potreban je oprez kod propisivanja ovog lijeka trudnicama. Najvažnije je pažljivo kontrolisati koncentraciju glukoze.

Za bolesnice s postojećim ili gestacijskim dijabetesom, najvažnije je održavati dobru metaboličku kontrolu za vrijeme trudnoće. Potrebe za inzulinom mogu se smanjiti tokom prvog tromjesečja i općenito su povećane tokom drugog i trećeg tromjesečja. Neposredno nakon poroda potrebe za inzulinom naglo se smanjuju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se inzulina glulizina u ljudsko mlijeko, ali općenito, inzulina ne prelazi u majčino mlijeko i ne apsorbira se nakon oralne primjene.

Dojiljama može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i prehranu.

Fertilnost

Animalne studije reprodukcije sa inzulinom glulizinom nisu pokazale neželjene efekte na fertilnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti oslabljena zbog hipoglikemije ili hiperglikemije ili, na primjer, zbog narušenog vida. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno bitne (npr. upravljanje automobilom ili rukovanje mašinama).

Bolesnicima treba savjetovati oprez kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme vožnje. To je pogotovo važno za one bolesnike koji imaju smanjen ili uopšte nemaju osjećaj prisustva upozoravajućih simptoma hipoglikemije ili koji imaju učestale epizode hipoglikemije. Treba razmisliti o tome je li preporučljivo voziti ili upravljati mašinama u tim okolnostima.

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Hipoglikemija, najčešća neželjena reakcija u liječenju inzulinom, može se pojaviti ako je doza inzulina previsoka u odnosu na potrebe za inzulinom.

**Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.**

Tabelarni pregled neželjenih efekata

Sljedeći neželjeni efekti povezani s primjenom inzulina primijećeni tokom kliničkih ispitivanja prikazane su prema klasifikaciji organskih sistema i prema padajućoj incidenciji (vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ do $< 1/100$; manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10.000$, nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Metabolizam i poremećaji prehrane	Hipoglikemija				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Reakcije na mjestu primjene, lokalne reakcije preosjetljivosti		Lipodistrofija	Kožna amiloidoza
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Sistemske reakcije preosjetljivosti		

Opis odabranih neželjenih efekata

- Metabolizam i poremećaji prehrane

Znaci hipoglikemije obično se pojavljuju iznenada. Mogu se pojaviti hladan znoj, hladna, blijeda koža, umor, nervoza ili drhtavica, anksioznost, neuobičajeni umor ili slabost, konfuzija, teškoće u koncentraciji, pospanost, pojačana glad, poremećaji vida, glavobolja, mučnina i palpitacije.

Hipoglikemija može postati teška te izazvati nesvjesticu i/ili konvulzije te može rezultirati prolaznim ili trajnim slabljenjem funkcije mozga ili čak smrću.

- Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Lokalne reakcije preosjetljivosti (crvenilo, otok i svrbež na mjestu injiciranja) mogu se pojaviti tokom liječenja inzulinom. Te su reakcije obično prolazne i obično nestaju tokom kontinuiranog liječenja.

Lipodistrofija i kožna amiloidoza se može pojaviti na mjestu davanja injekcije i može odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih injekcijskih područja može pomoći u ublažavanju ili sprječavanju takvih reakcija (vidjeti sekciju 4.4).

- Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Sistemske reakcije preosjetljivosti uključuju urtikariju, pritisak u prsima, dispneju, alergijski dermatitis i svrbež. Teški slučajevi generalizirane alergije, uključujući anafilaktične reakcije mogu biti opasni po život.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

**Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.**

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALM BiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prekomjerna aktivnost inzulina u odnosu na unos hrane i potrošnju energije može dovesti do hipoglikemije.

Nema specifičnih podataka koji se odnose na predoziranje inzulinom glulizinom. Hipoglikemija se, međutim, može razviti kroz nekoliko uzastopnih faza.

Liječenje

Blage epizode hipoglikemije mogu se liječiti oralnim uzimanjem glukoze ili proizvoda koji sadrže šećer. Preporučuje se, stoga, da oboljeli od dijabetesa stalno ima uza se kocke šećera, slatkiše, kekse ili zaslađeni voćni sok.

Teške epizode hipoglikemije, kada je bolesnik bez svijesti, mogu se liječiti injekcijom glukagona (0,5 do 1 mg) primjenjenom u mišić ili pod kožu, koju može dati primjereno upućena osoba, ili glukozom danom intravenozno od strane medicinskog osoblja. Ako bolesnik nakon 10 do 15 minuta ne reagira na glukagon, mora se dati glukoza intravenozno.

Nakon povratka svijesti preporučuje se oralni unos ugljikohidrata kako bi se spriječio recidiv hipoglikemije.

Nakon injekcije glukagona bolesnika treba nadzirati u bolnici kako bi se otkrio razlog pojave teške hipoglikemije i spriječila druge slične epizode.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se koriste u dijabetesu, inzulini i analozi za injiciranje, brzodjelujući.

ATC šifra: A10AB06.

Apidra 100 jedinica/ml rastvor za injekciju u patroni je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Inzulin glulizin je rekombinantni analog humanog inzulina koji je jednako efikasan kao i regularni humani inzulin. Inzulin glulizin počinje djelovati brže i djeluje kraće u odnosu na regularni humani inzulin.

Primarna aktivnost inzulina i analoga inzulina, uključujući i inzulin glulizin, je regulacija metabolizma glukoze. Inzulini smanjuju nivo glukoze u krvi stimulirajući unos glukoze na periferiji, pogotovo u masno i mišićno tkivo te inhibiranjem proizvodnje glukoze u jetri. Inzulin inhibira lipolizu u adipocitima, inhibira razgradnju proteina i potiče sintezu proteina.

Klinička ispitivanja na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima koji boluju od dijabetesa pokazale su da inzulin glulizin počinje djelovati brže i djeluje kraće u odnosu na regularni humani inzulin kad se daje pod kožu. Kad se inzulin glulizin injicira pod kožu, sniženje nivoa glukoze u krvi započinje nakon 10-20 minuta. Nakon intravenske primjene uočen je brži početak i kraće trajanje djelovanja te veći vršni odgovor u usporedbi sa subkutanom primjenom. Kad se primjenjuju intravenski, inzulin glulizin i obični

Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.

Ljudski inzulin imaju istovjetan učinak na sniženje glukoze. Jedna jedinica inzulina glulizina ima jednak učinak na sniženje razine glukoze kao i jedna jedinica običnog ljudskog inzulina.

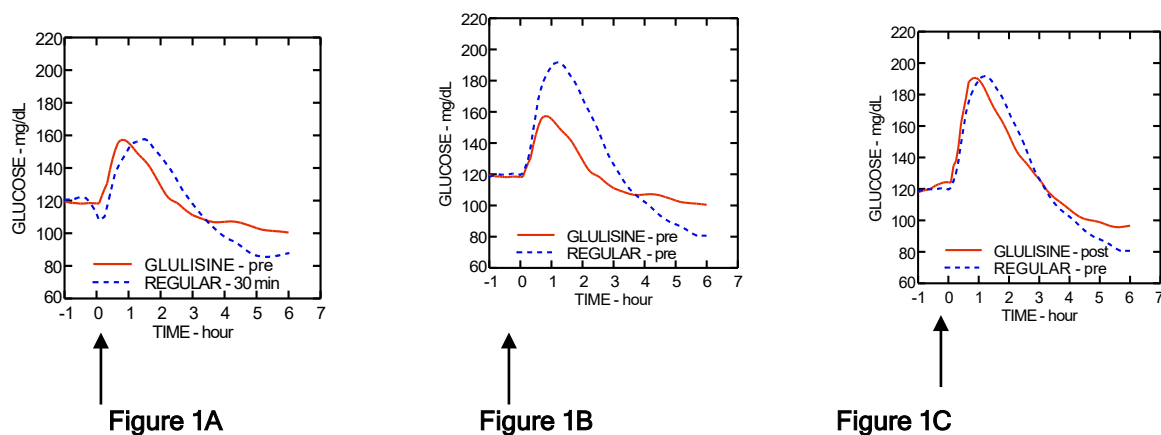
Proporcionalnost doza

U kliničkoj studiji sa 18 muških bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1, starosti između 21 i 50 godina, inzulin glulizin pokazao je efekat na sniženje glukoze u krvi proporcionalan dozi u terapijski relevantnom rasponu doziranja od 0,075 do 0,15 jedinica/kg te povećanje učinka manje od proporcionalnog pri dozama od 0,3 jedinice/kg naviše, kao i humani inzulin.

Inzulin glulizin počinje s djelovanjem otprilike dvostruko brže te prestaje s učinkom na sniženje nivoa glukoze u krvi oko 2 sata ranije nego regularni humani inzulin.

U kliničkom ispitivanju faze I s bolesnicima koji boluju od dijabetesa tipa 1 procjenjivao se profil sniženja nivoa glukoze u krvi djelovanjem inzulina glulizina i regularnog humanog inzulina, primijenjenih subkutano u dozi od 0,15 jedinica/kg, u različito vrijeme u odnosu na 15-minutni standardni obrok. Podaci pokazuju da inzulin glulizin primijenjen 2 minute prije jela ima sličan učinak na postprandijalnu kontrolu glukoze kao i regularni humani inzulin primijenjen 30 minuta prije jela. Kad se inzulin glulizin daje 2 minute prije jela postiže se bolja postprandijalna kontrola nivoa glukoze nego kad se regularni humani inzulin primijeni 2 minute prije jela.

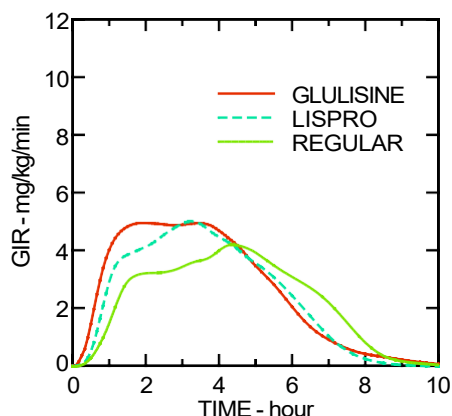
Inzulin glulizin primijenjen 15 minuta nakon početka obroka pokazuje slične rezultate kao i regularni humani inzulin primijenjen 2 minute prije jela (vidjeti sliku 1).



Slika 1: Prosječni učinak na sniženje nivoa glukoze tokom 6 sati u 20 bolesnika s dijabetesom tipa 1. Inzulin glulizin primijenjen 2 minute (GLULISINE pre) prije početka obroka u usporedbi s regularnim humanim inzulinom primijenjenim 30 minuta (REGULAR 30 min) prije početka obroka (slika 1A) i u usporedbi s regularnim humanim inzulinom primijenjenim 2 minute (REGULAR pre) prije obroka (slika 1B). Inzulin glulizin primijenjen 15 minuta (GLULISINE post) nakon početka obroka u usporedbi s regularnim humanim inzulinom primijenjenim 2 minute (REGULAR pre) prije početka obroka (slika 1C). Na apscisi, nula (strelica) prikazuje početak 15-minutnog obroka.

Pretilost

Rezultati kliničkog ispitivanja faze I provedenog s inzulinom glulizinom, lispro inzulinom i regularnim humanim inzulinom u pretilih bolesnika, pokazali su da inzulin glulizin zadržava brzodjelujuće osobine i u takvih bolesnika. U tom ispitivanju vrijeme do postizanja 20% ukupnog AUC-a i AUC-a (0-2 h) koje pokazuje rano djelovanje na smanjenje nivoa glukoze bilo je 114 minuta i 427 mg/kg za inzulin glulizin, 121 minuta i 345 mg/kg za inzulin lispro i 150 minuta i 197 mg/kg za regularni humani inzulin (vidjeti sliku 2.)



Slika 2. Brzina infuzije glukoze (GIR, engl. glucose infusion rate) nakon potkožne injekcije 0,3 U/kg inzulina glulizina (GLULISINE), lispro inzulina (LISPRO) ili regularnog humanog inzulina (REGULAR) u pretiloj populaciji.

Druga klinička studija faze I sa inzulinom glulizinom i inzulinom lispro, u populaciji koja ne boluje od dijabetesa, na 80 osoba sa širokim rasponom indeksa tjelesne mase (18-46 kg/m²), pokazala je da je brzo djelovanje inzulina uglavnom očuvano bez obzira na široki raspon indeksa tjelesne mase, dok se ukupni efekat sniženja nivoa glukoze u krvi smanjuje s povećanjem pretilosti.

Prosječna ukupna brzina infuzije glukoze - površina ispod krive unutar 1 sata (GIR AUC, 0-1 sat) iznosila je 102±75 mg/kg i 158±100 mg/kg nakon davanja 0,2 odnosno 0,4 U/kg inzulina glulizina te 83,1±72,8 mg/kg i 112,3±70,8 mg/kg nakon davanja 0,2 i 0,4 U/kg inzulina lispro.

Klinička studija faze I na 18 pretilih bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2 (indeks tjelesne mase (engl. BMI) između 35 i 40 kg/m²) s inzulinom glulizinom i inzulinom lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p = <0,01)] pokazala je da je inzulin glulizin djelotvoran u kontroli postprandijalnih hiperglikemija tokom dana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Šećerna bolest tipa 1 - odrasli bolesnici

U kliničkom ispitivanju faze III koje je trajalo 26 sedmica, uspoređivali su se inzulin glulizin i inzulin lispro, oba primijenjeni potkožno neposredno prije obroka (0-15 min.), u bolesnika koji boluju od dijabetesa tipa 1 i uzimaju inzulin glargin kao bazalni inzulin. Inzulin glulizin bio je uporediv s inzulinom lispro u kontroli glikemije, prema promjenama glikoliziranog hemoglobina (izraženo ekvivalentom HbA_{1c}) od početnih do ciljnih vrijednosti. Vrijednosti glukoze u krvi koje su određivali sami bolesnici bile su usporedive. S inzulinom glulizinom nije bilo potrebno povećavati dozu bazalnog inzulina za razliku od inzulina lispro.

U kliničkom ispitivanju faze III koje je trajalo 12 sedmica i bilo provedeno na bolesnicima koji boluju od dijabetesa tipa 1, koji su primali inzulin glargin kao bazalni inzulin, pokazalo se da je primjena inzulina glulizina neposredno nakon jela jednako djelotvorna kao i kad se inzulin glulizin ili regularni inzulin primijene neposredno prije jela (0-15 min za inzulin glulizin, odnosno 30-45 minuta za regularni inzulin).

U "per protocol" populaciji zabilježeno je značajno veće smanjenje vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (GHb) u skupini koja je primala glulizin prije jela, u odnosu na skupinu koja je na isti način primala regularni inzulin.

Šećerna bolest tipa 1 - pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju faze III koje je trajalo 26 sedmica, uspoređivani su inzulin glulizin i inzulin lispro, oba primijenjena potkožno neposredno prije obroka (0-15 min.), u djece (4-5 godina: n=9; 6-7 godina: n=32 i 8-11 godina: n=149) i adolescenata (12-17 godina: n=382), koji boluju od dijabetesa tipa 1, a koji uzimaju inzulin glargin ili NPH inzulin kao bazalni inzulin. Inzulin glulizin bio je usporediv s inzulinom lispro u kontroli glikemije, prema promjenama koncentracije glikoliziranog hemoglobina (izraženo ekvivalentom HbA_{1c}) od početnih do ciljnih vrijednosti te prema vrijednosti glukoze u krvi koje su određivali sami bolesnici.

Nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni lijeka Apidra u djece mlađe od 6 godina.

Šećerna bolest tipa 2 - odrasli bolesnici

Kako bi se usporedio inzulin glulizin (primijenjen potkožno 0-15 min. prije obroka) sa regularnim humanim inzulinom (primijenjen potkožno 30-45 min. prije obroka) provedeno je kliničko ispitivanje faze III koje je trajalo 26 sedmica te nastavak iste studije u svrhu praćenja sigurnosti u trajanju od 26 sedmica u bolesnika s dijabetesom tipa 2, koji su uzimali NPH inzulin kao bazalni inzulin. Prosječni indeks tjelesne mase (BMI) bolesnika iznosio je 34,55 kg/m². Inzulin glulizin bio je usporediv s regularnim humanim inzulinom, u pogledu promjene koncentracije glikoliziranog hemoglobina (izraženo ekvivalentom HbA_{1c}) od početnih do 6-mjesečnih ciljanih vrijednosti (-0,46% za inzulin glulizin i -0,30% za regularni humani inzulin, p=0,0029) te od početnih vrijednosti do 12-mjesečnih ciljanih vrijednosti (-0,23% za inzulin glulizin i -0,13% za regularni humani inzulin, razlika nije statistički značajna). U ovoj studiji većina bolesnika (79 %) miješala je kratkodjelujući inzulin s NPH inzulinom neposredno prije injiciranja, a 58% bolesnika koristilo je oralne hipoglikemike pri randomizaciji i upućeni su da nastave s njihovom uporabom u istoj dozi.

Rasa i pol

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima na odraslima, inzulin glulizin nije pokazao razliku u sigurnosti i djelotvornosti u analizama podgrupa koje su se zasnivale na polu i dobi.

5.2. Farmakokinetičke osobine

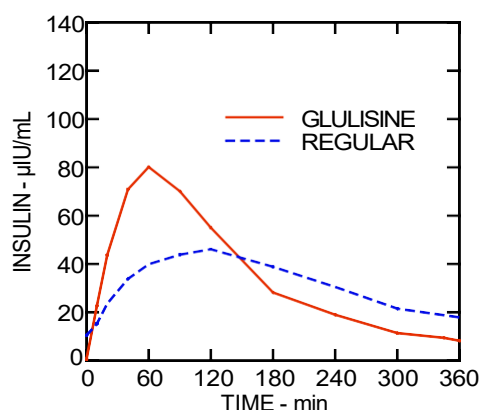
Zamjena aminokiseline asparagina na poziciji B3 lizinom i lizina na poziciji B29 glutaminskom kiselinom kod inzulina glulizina, potiče bržu apsorpciju u odnosu na humani inzulin.

U kliničkoj studiji sa 18 muških bolesnika u dobi od 21 do 50 godina, koji boluju od dijabetesa tipa 1, inzulin glulizin pokazao je proporcionalnost doze za ranu, najveću i ukupnu dostupnost lijeka u rasponu doziranja od 0,075 do 0,4 U/kg.

Apsorpcija i biorapoloživost

Farmakokinetički profil kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika koji boluju od dijabetesa (tip 1 i 2) pokazao je da je apsorpcija inzulina glulizina dvostruko brža i s vršnom koncentracijom dva puta većom u odnosu na regularni humani inzulin.

U studiji na bolesnicima s dijabetesom tipa 1 nakon potkožne primjene 0,15 U/kg T_{max}, za inzulin glulizin iznosio je 55 min., C_{max} 82 ± 1,3 μU/ml, dok je T_{max} za regularni humani inzulin iznosio 82 minute, a C_{max} 46 ± 1,3 μU/ml. Srednja vrijednost vremena razgradnje za inzulin glulizin bila je kraća (98 min.) u odnosu na humani inzulin (161 min., vidjeti sliku 3).



Slika 3: Farmakokinetički profil inzulina glulizina i regularnog humanog inzulina u bolesnika koji boluju od dijabetesa tipa 1 nakon primjene doze od 0,15 U/kg.

U istraživanju na bolesnicima s dijabetesom tipa 2 nakon potkožne primjene 0,2 U/kg inzulina glulizina, C_{max} je iznosio 91 µU/ml, s interkvartilnim rasponom od 78 do 104 µU/ml.

Kad se inzulin glulizin davao potkožno u abdomen, nadlakticu ili bedro, vrijednosti profila koncentracija/vrijeme bile su slične vrijednostima nešto brže apsorpcije nakon primjene u trbušni zid u odnosu na bedro. Apsorpcija iz nadlaktice (deltoidna regija) bila je između tih vrijednosti (vidjeti odjeljak 4.2). Apsolutna biorapoloživost inzulina glulizina (70%) bila je slična sa svih mjesta injiciranja s malom varijabilnosti među bolesnicima (11% CV). Intravenska bolus primjena inzulina glulizina rezultirala je višom sistemskom koncentracijom u usporedbi sa injiciranjem pod kožu, uz C_{max} višim otprilike 40 puta.

Pretilost

Druga klinička studija faze I s inzulin glulizinom i inzulinom lispro, u populaciji koja ne boluje od dijabetesa, na 80 osoba sa širokim rasponom indeksa tjelesne mase (18-46 kg/m²), pokazala je da je brza apsorpcija i ukupna dostupnost lijeka općenito očuvana bez obzira na široki raspon indeksa tjelesne mase.

Vrijeme do postizanja 10% ukupne koncentracije inzulina (INS), dostignuto je otprilike 5-6 minuta ranije sa inzulin glulizinom.

Distribucija i eliminacija

Distribucija i eliminacija inzulina glulizina i regularnog humanog inzulina nakon intravenske primjene je slična, s volumenima distribucije od 13 l i 22 l i poluživotom razgradnje od 13, odnosno 18 minuta.

Nakon potkožne primjene, inzulin glulizin se eliminira brže nego regularni humani inzulin s poluživotom razgradnje od 42 minute u usporedbi s 86 minuta za regularni humani inzulin. U analizama svih studija inzulina glulizina bilo zdravih osoba ili osoba s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2, poluživot razgradnje bio je u rasponu od 37 do 75 minuta (interkvartilni raspon).

Inzulin glulizin pokazuje nisku sklonost vezanja na proteine plazme, slično kao humani inzulin.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkoj studiji s bolesnicima koji ne boluju od dijabetesa, koja je uključivala širok raspon pokazatelja vrijednosti funkcije bubrega ($CrCl >80$ ml/min., 30-50 ml/min., <30 ml/min.), farmakokinetičke osobine inzulina glulizina općenito su održane. Međutim ako je narušena funkcija bubrega, potrebe za inzulinom mogu biti smanjene.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke osobine nisu ispitivane u bolesnika s oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici

Rapoloživi farmakokinetički podaci za starije bolesnike sa šećernom bolesti vrlo su ograničeni.

Djeca i adolescenti

Farmakokinetičke i farmakodinamičke osobine inzulina glulizina ispitivane su na djeci (7-11 god.) i adolescentima (12-16 god.), koji boluju od dijabetesa tipa 1. U obje se skupine inzulina glulizina brzo apsorbirao, pri čemu su vrijednosti T_{max} i C_{max} vrijednostima bile slične onima u odraslih bolesnika (vidjeti odjeljak 4.2).

Primijenjen neposredno prije testnog obroka, inzulina glulizina osigurao je bolju postprandijalnu kontrolu u odnosu na regularni humani inzulina, kao i u odraslih bolesnika (vidjeti odjeljak 5.1.). Površina ispod krive za promjenu nivoa glukoze (AUC_{0-6h}) iznosila je 641 mg/dl⁻¹ za inzulina glulizina, odnosno 801 mg/dl⁻¹ za regularni humani inzulina.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka nisu pokazali znakove toksičnosti, koji bi se razlikovali od onih za regularni humani inzulina ili bi bili od kliničkog značaja za ljude, osim onih povezanih s farmakodinamičkom aktivnosti snižavanja koncentracije glukoze u krvi (hipoglikemija).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Metakrezol
Natrij klorid
Trometamol
Polisorbat 20
Hloridna kiselina, koncentrovana
Natrij hidroksid
Voda za injekciju.

6.2. Inkompatibilnosti

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog korištenja patrone:

Lijek se može čuvati do najviše 4 sedmice pri temperaturi ispod 25°C, zaštićen od izvora toplote ili direktne svjetlosti.

Pen u kojem je patrona ne smije se čuvati u frižideru.

Poklopac pena se mora vratiti na pen nakon svake upotrebe radi zaštite od svjetlosti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene patrone

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

Ne zamrzavati.

Ne čuvati Apidru u blizini zamrzivača ili dijelovima za zamrzavanje.

Patrone treba čuvati u vanjskom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti.

Patrone u upotrebi

Za uputstvo o čuvanju vidjeti odjeljak 6.3.

Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Staklena patrona (bezbojno staklo tip I) sa 3 ml rastvora, s gumenim klipom (elastomer brombutil guma), gumenim čepom (elastomer brombutil guma) i aluminijskim prstenom.

Pakovanje sadrži 5 staklenih patrona u kutiji.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Apidra 100 jedinica/ml u patronama je prikladna samo za subkutane injekcije sa penom za višekratnu upotrebu. Ako je neophodna primjena špricom, intravenskom injekcijom ili infuzijom, potrebno je koristiti bočicu.

Apidra patrone treba primjenjivati samo sa penovima OptiPen, ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar PRO ili JuniorSTAR (vidjeti sekciju 4.2 i 4.4). Ne moraju svi penovi biti dostupni na tržištu BiH.

Pen treba upotrijebiti prema instrukcijama proizvođača pomagala.

Treba pažljivo slijediti uputstvo proizvođača za upotrebu pena, o umetanju staklene patrone, pričvršćivanju igle, te primjeni injekcije inzulina. Prije upotrebe provjerite staklene patrone. Smiju se upotrijebiti samo ako je rastvor bistar, bezbojan, bez vidljivih čestica. Prije umetanja staklene patrone u pen za višekratnu upotrebu, staklenu patronu treba čuvati na sobnoj temperaturi sat-dva. Iz staklene patrone potrebno je prije injiciranja ukloniti zračne mjehuriće (vidjeti uputstvo za upotrebu pena). Prazne patrone ne smiju se ponovno puniti.

Ako je inzulinski pen oštećen ili ne radi ispravno (zbog mehaničkih oštećenja) mora se odbaciti, te je potrebno koristiti novi pen.

Kako bi se spriječila bilo kakva kontaminacija pen za višekratnu upotrebu smije koristiti samo jedna osoba.

Prije svakog injiciranja potrebno je uvijek provjeriti etiketu na inzulinu, da bi se izbjegla greška zamjene inzulin glulizina sa drugim inzulinima (vidjeti sekciju 4.4).

6.7. Režim izdavanja lijeka

Rp-Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly, Francuska

Proizvođač gotovog lijeka

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.

8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

Apidra 100 U/ml, rastvor za injekciju u patroni, 5 x 3 ml: 04-07.3-2-7733/20 od 10.09.2021.god.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

27.03.2024.

**Odobreno
ALMBIH
27.3.2024.**