

## Apidra

M R F

### Sanofi AB

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100 enheter/ml  
(klar, färglös vattenlösning)

Insuliner och analoger för injektion, snabbverkande

### Aktiv substans:

Insulin, glulisin

### ATC-kod:

A10AB06

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Apidra** injektionsvätska, lösning 100 enheter/ml; injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100 enheter/ml;  
**Apidra (SoloStar)** injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-02-24.

## Indikationer

Läs mer om diabetes på [www.insulin.se](http://www.insulin.se)

För behandling av vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder med diabetes mellitus där behandling med insulin krävs.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Hypoglykemi.

## Dosering

Styrkan för denna beredning anges i enheter. Dessa enheter är specifika för Apidra och är inte desamma som internationella enheter eller enheter som används för andra insulinanaloger (se avsnitt Farmakodynamik).

**Läs mer om Apidra på [www.apidra.se](http://www.apidra.se)**

Apidra ska användas i behandlingsregimer som inkluderar medellångverkande eller långverkande insulin eller en basinsulin-analog och kan även användas tillsammans med perorala antidiabetika.

Dosen av Apidra ska anpassas individuellt.

### **Speciella patientgrupper**

#### *Nedsatt njurfunktion*

De farmakokinetiska egenskaperna hos insulin glulisin bibehålls generellt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dock kan insulinbehovet vara reducerat vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Nedsatt leverfunktion*

De farmakokinetiska egenskaperna hos insulin glulisin har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan insulinbehovet minska på grund av minskad kapacitet för glukoneogenes och nedsatt insulinmetabolism.

#### *Äldre*

Det finns begränsade farmakokinetiska data för äldre patienter med diabetes mellitus. Försämring av njurfunktionen kan leda till ett minskat insulinbehov.

#### *Pediatrik population*

Det finns ej tillräcklig klinisk information avseende användning av Apidra hos barn under 6 års ålder.

### **Administreringsätt**

#### *Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

##### Intravenös användning

Apidra kan även administreras intravenöst. Detta ska utföras av vårdpersonal. Apidra får inte blandas med glukos eller Ringerlösning eller med något annat insulin.

##### Kontinuerlig subkutan insulininfusion

Apidra kan ges som kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII) i pumpsystem, anpassade för insulininfusion, tillsammans med därför avsedda katetrar och behållare. Patienter som får CSII ska grundligt instrueras om hur pumpsystemet ska användas.

Infusionssetet och behållaren, som används med Apidra, ska bytas minst var 48:e timme med aseptisk teknik. Dessa instruktioner kan avvika från de allmänna instruktionerna i bruksanvisningen till pumpen. Det är viktigt att patienten följer de särskilda instruktionerna som gäller för Apidra. Om de särskilda instruktionerna för Apidra inte följs, kan det leda till biverkningar.

När Apidra används i subkutan infusionspump får det ej blandas med spädningsmedel eller något annat insulin.

Patienter som administrerar Apidra som CSII, ska ha ett alternativt injektionshjälpmedel för insulin tillgängligt, om pumpsystemet skulle sluta fungera (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

För ytterligare information om hantering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull*

Apidra 100 enheter/ml i cylinderampuller ska endast administreras subkutan med en flergångspenna. Om administrering genom spruta, intravenös injektion eller infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska användas (se avsnitt Varningar och försiktighet). För ytterligare information om hantering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

*Apidra SoloStar 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna*

Apidra SoloStar 100 enheter/ml i förfylld injektionspenna ska endast administreras subkutan. Om administrering genom spruta, intravenös injektion eller infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska användas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

**Subkutan användning**

Apidra ska ges som subkutan injektion strax (0-15 min) innan eller kort efter måltid eller genom kontinuerlig subkutan infusionspump.

Apidra ska administreras subkutan i bukväggen, lår eller överarm eller genom kontinuerlig infusion i bukväggen.

Injektions- och infusionsstället inom ett injektionsområde (mage, lår eller överarm) ska roteras från den ena injektionen till den andra. Absorptions hastigheten och sålunda insättning och duration av effekt kan påverkas av injektionsställe, motion och andra variabler. Subkutan injektion i bukväggen säkerställer en något snabbare absorption än andra injektionsställena (se avsnitt Farmakokinetik).

Stor försiktighet bör iaktas så att ett blodkärl inte perforerats. Efter injektion ska injektionsstället inte masseras. Patienter måste utbildas i adekvata injektionstekniker.

**Blandning med insuliner**

När Apidra administreras som subkutan injektion får det inte blandas med något annat preparat än NPH-humaninsulin.

För ytterligare hanteringsanvisning se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Innan SoloStar används måste bruksanvisningen som är inkluderad i bipacksedeln läsas noggrant, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

## **Varningar och försiktighet**

Övergång till en annan typ av insulin eller ett nytt insulinfabrikat ska ske under strikt medicinskt överseende. Förändringar i styrka, fabrikat (tillverkare), typ (reguljärt, neutral protamin Hagedorn (NPH), lente, långverkande, etc.), ursprung (animaliskt, humant, humana insulinanaloger) och/eller tillverkningsmetod kan leda till att dosen måste ändras. Samtidig peroral antidiabetesbehandling kan behöva justeras.

### **Hyperglykemi**

Inadekvat dos eller avbrytande av behandlingen, särskilt hos insulinberoende diabetiker, kan leda till hyperglykemi och diabetesketoacidosis; tillstånd som är potentiellt livshotande.

## Hypoglykemi

Tidpunkten när hypoglykemi uppstår beror på verkningsprofilen hos de insuliner som används och kan därför förändras när behandlingsregimen ändras.

Omständigheter som påverkar eller gör tidiga varningssymptom på hypoglykemi mindre uttalade innefattar lång diabetesduration, intensifierad insulinterapi, nervsjukdom i samband med diabetes, läkemedel såsom betablockerare eller efter byte från djurinsulin till humaninsulin.

Dosjustering kan också vara nödvändig om patienten ökar sin fysiska aktivitet eller förändrar sin vanliga måltidsplan. Motion omedelbart efter måltid kan öka risken för hypoglykemi.

Om hypoglykemi uppkommer efter injektion med snabbverkande analoger, kan den uppkomma tidigare, jämfört med lösligt humaninsulin.

Okorrigerade hypoglykemiska eller hyperglykemiska reaktioner kan leda till medvetandeförlust, koma eller döden.

Insulinbehovet kan förändras vid sjukdom eller emotionella störningar.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull*

### **Pennor som kan användas tillsammans med Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull**

Apidra 100 enheter/ml i cylinderampuller ska endast administreras subkutan med en flergångspenna. Om administrering genom spruta, intravenös injektion eller infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska användas.

Apidra cylinderampuller ska endast användas tillsammans med följande pennor:

- JuniorSTAR som levererar doser av Apidra i steg om 0,5 enhet.
- KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar och AllStar PRO, som alla levererar doser av Apidra i steg om 1 enhet.

Dessa cylinderampuller ska inte användas med några andra flergångspennor eftersom dosprecisionen endast är fastställd med nämnda pennor (se avsnitt Dosering och Hållbarhet, förvaring och hantering). Eventuellt kommer inte alla pennor att marknadsföras i ditt land.

## Felmedicinering

Felmedicinering har rapporterats där andra insuliner, särskilt långverkande insuliner, av misstag har administrerats istället för insulin glulisin. För att undvika felmedicinering av insulin glulisin och andra insuliner måste insulinetiketten alltid kontrolleras före varje injektion.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

Kontinuerlig subkutan insulininfusion

Fel på insulinpumpen eller infusionssettet, eller handhavandefel kan snabbt leda till hyperglykemi, ketos och diabetesketoacidosis. Det är nödvändigt att snabbt identifiera och korrigera orsaken till hyperglykemi, ketos eller diabetesketoacidosis.

Fall av diabetesketoacidosis har rapporterats när Apidra har givits som kontinuerlig subkutan insulininfusion i pumpsystem. Flertalet fall var relaterade till handhavandefel eller till att pumpsystemet slutat fungera.

Interimistiska subkutana injektioner med Apidra kan krävas. Patienter, som använder en kontinuerlig subkutan infusionspump i sin behandling, ska tränas i att administrera insulin genom injektion och ha ett alternativt injektionshjälpmedel för insulin tillgängligt, om pumpsystemet skulle sluta fungera (se avsnitt Doserings och Biverkningar).

## Hjälpämnen

Det här läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

Apidra innehåller metakresol som kan orsaka allergiska reaktioner.

## Kombination med Apidra och pioglitazon

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts tillsammans med insulin, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta bör man tänka på om man överväger kombinationsbehandling med pioglitazon och Apidra. Om kombinationen används ska patienten observeras avseende tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem. Pioglitazon ska sättas ut om någon försämring av hjärtsymtomen inträffar.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en förfylld penna*

### Hantering av SoloStar förfylld penna

Apidra SoloStar 100 enheter/ml i förfylld injektionspenna ska endast administreras subkutant. Om administrering genom spruta, intravenös injektion eller infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska användas.

Innan SoloStar används måste bruksanvisningen som är inkluderad i bipacksedeln läsas noggrant. SoloStar måste användas enligt rekommendationerna i denna bruksanvisning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

## Interaktioner

Farmakokinetiska interaktionsstudier har inte utförts. Baserat på empirisk kunskap om liknande läkemedel är kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner osannolika.

Ett antal substanser påverkar glukosomsättningen och kan kräva dosanpassning av insulin glulisin samt speciellt noggrann övervakning.

Substanser som kan förstärka den blodsockersänkande effekten och öka benägenheten för hypoglykemi inkluderar perorala antidiabetika, ACE-hämmare, disopyramid, fibrater, fluoxetin, monoaminoxidas inhibitorer (MAOIs), pentoxifyllin, propoxifen, salicylater och sulfonamidantibiotika.

Substanser som kan minska den blodsockersänkande effekten inkluderar kortikosteroider, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, fenotiazinderivat, somatropin, sympatomimetiska läkemedel (t ex epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), tyroideahormoner, östrogen, progestiner (t ex perorala antikonceptionsmedel), proteashämmare och atypiska antipsykotiska läkemedel (t ex olanzapin och clozapin).

Betablockerare, klonidin, litiumsalter eller alkohol kan antingen potentiera eller försvaga den blodsockersänkande effekten hos insulin. Pentamidin kan orsaka hypoglykemi som ibland åtföljs av hyperglykemi.

Under påverkan av sympatikolytiska läkemedel såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin kan dessutom tecknen på adrenerg motreglering försvagas eller utebli.

## Graviditet

Kategori B:1.

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditeter) från användningen av insulin glulisin i gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på några skillnader mellan insulin glulisin och humaninsulin vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet. Noggrann kontroll av blodsockervärdena är nödvändig.

Det är av avgörande betydelse att patienter med redan existerande diabetes eller havandeskapsdiabetes upprätthåller en god metabol kontroll under graviditet. Insulinbehovet kan minska under den första trimestern och ökar vanligen under den andra och tredje trimestern. Omedelbart efter förlossningen minskar insulinbehovet snabbt.

## Amning

Grupp IVa.

Det är inte känt om insulin glulisin går över i bröstmjolk. Generellt sett går insulin inte över i bröstmjolk och absorberas ej efter oral administrering.

Ammande kvinnor kan behöva ändra insulindosen och dieten.

## Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur med insulin glulisin har inte visat några oönskade effekter på fertiliteten.

## Trafik

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi eller exempelvis till följd av nedsatt synförmåga. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t.ex. när man kör bil eller använder maskiner).

Patienterna ska rådas att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har försvagade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar varningssignaler och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Under dessa omständigheter bör man överväga om det är lämpligt att köra bil eller hantera maskiner.

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hypoglykemi, som vanligen är den mest frekventa biverkan vid insulinterapi, kan uppkomma om insulindosen överskrider insulinbehovet.

### Lista med biverkningar i tabellform

Följande relaterade biverkningar observerade i kliniska studier listas nedan indelade efter organklasser och i minskande incidens (mycket vanliga  $\geq 1/10$ ; vanliga  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ;

sällsynta  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| MedDRA Organsystem  | Mycket vanliga | Vanliga  | Mindre vanliga                       | Sällsynta    | Ingen känd frekvens  |
|---|----------------|--|--------------------------------------|--------------|--|
| Metabolism och nutrition  | Hypoglykemi    |  |                                      |              | Hyperglykemi (vilket kan leda till Diabetesketoacidos <sup>(1)</sup> ) |
| Hud och subkutan vävnad   |                | Reaktioner vid injektionsstället. Lokala överkänslighetsreaktioner |                                      | Lipodystrofi |  |
| Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället  |                |  | Systemiska överkänslighetsreaktioner |              |  |
| <sup>(1)</sup> <i>Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska</i> : Flertalet fall var relaterade till handhavandefel eller till att pumpsystemet slutat fungera, när Apidra gavs som CSII. |                |  |                                      |              |  |

### Beskrivning av utvalda biverkningar

- *Metabolism och nutrition*

Symptom på hypoglykemi uppkommer ofta plötsligt. De kan inkludera kallsvette, kall och blek hud, utmattning, nervositet eller tremor, ängslan, oro, ovanlig trötthet eller svaghet, konfusion, koncentrationssvårigheter, dåsighet, överdriven hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och palpitationer.

Hypoglykemi kan bli allvarlig och leda till medvetslöshet och/eller konvulsioner och kan resultera i tillfällig eller permanent hjärnskada eller till och med leda till döden.

#### *Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

Fall av hyperglykemi har rapporterats när Apidra givits som CSII (se avsnitt Varningar och försiktighet), vilket har lett till diabetesketoacidosis (DKA). Flertalet fall var relaterade till handhavandefel eller till att pumpsystemet slutat fungera. Patienten bör alltid följa de särskilda instruktionerna för Apidra och alltid ha tillgång till ett alternativt injektionshjälpmedel för insulin, om pumpsystemet skulle sluta fungera.

- Hud och subkutan vävnad

Lokala överkänslighetsreaktioner (rodnad, svullnad och klåda vid injektionsstället) kan uppkomma vid behandling med insulin. Dessa reaktioner är ofta övergående och försvinner normalt under den fortsatta behandlingen.

Lipodystrofi kan uppträda vid injektionsstället som en följd av att injektionsstället inte roterats inom injektionsområdet.

- Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Systemiska överkänslighetsreaktioner kan inkludera urtikaria, tryck över bröstet, dyspné, allergisk dermatit och klåda. Allvarliga fall av generell allergireaktion, inklusive anafylaktisk reaktion, kan vara livshotande.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdoser

### Symtom

Hypoglykemi kan uppkomma pga för hög insulin dos i förhållande till födointag och energiåtgång.

Det finns inga specifika data för överdos med insulin glulisin, men hypoglykemi kan utvecklas i sekventiella stadier.

### Åtgärder

Milda hypoglykemiska episoder kan åtgärdas genom intag av glukos eller kolhydrater. Det rekommenderas därför att diabetespatienten alltid har med sig några sockerbitar, sötsaker, kakor eller sockerhaltig fruktjuice.

Allvarliga hypoglykemiska attacker med medvetlöshet kan behandlas med glukagon (0,5 mg till 1 mg) med intramuskulär/subkutan administrering av en person som har erhållit adekvat instruktion, eller med glukos intravenöst av sjukvårdspersonal. Glukos måste också ges intravenöst om patienten inte svarar på glukagon inom 10 till 15 minuter.

Då patienten återfått medvetandet rekommenderas peroralt kolhydratintag för att förhindra återfall.

Efter en glukagoninjektion ska patienten övervakas på sjukhus för att fastställa anledningen till en allvarlig hypoglykemi och för att förhindra att fler liknande episoder uppkommer.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Insulin glulisin är en rekombinant humaninsulinanalog, som är ekvipotent med reguljärt humant insulin. Insulin glulisin har en snabbare insättande effekt och kortare effektduration än reguljärt humant insulin.



Den primära effekten hos insuliner och insulinanaloger, inklusive insulin glulisin, är reglering av glukosmetabolismen. Insuliner sänker blodsockernivåerna genom att stimulera perifert glukosupptag, särskilt i skelettmuskler och fett, och genom att hämma glukosproduktionen i levern. Insulin hämmar lipolys i fettceller, hämmar proteolys och ökar proteinsyntesen.

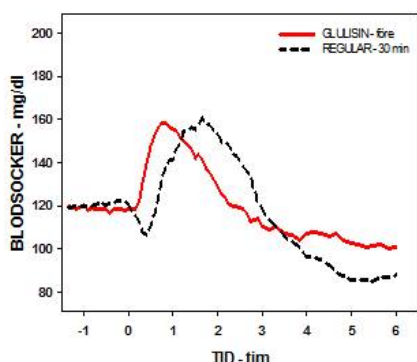
Studier hos friska frivilliga försökspersoner och patienter med diabetes visade att insulin glulisin har en snabbare insättningseffekt och en kortare effektduration än reguljärt humant insulin vid subkutan administrering. När insulin glulisin ges subkutan, startar den glukossänkande aktiviteten inom 10-20 minuter. Efter intravenös administrering observerades ett snabbare tillslag och kortare effektduration liksom ett högre toppvärde jämfört med subkutan administrering. Den glukossänkande effekten av insulin glulisin och reguljärt humant insulin är ekvipotent vid intravenös administrering. En enhet av insulin glulisin har samma glukossänkande effekt som en enhet av reguljärt humant insulin.

## Dosproportionalitet

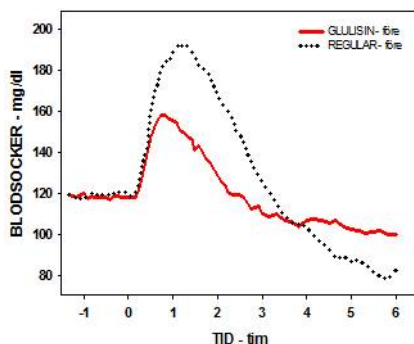
I en studie med 18 manliga deltagare i åldern 21 till 50 år med diabetes mellitus typ 1, visade insulin glulisin dosproportionell glukossänkande effekt inom det terapeutiskt relevanta dosintervallet 0,075 till 0,15 enheter/kg, och mindre ökning i glukossänkande effekt än proportionellt, med doser 0,3 enheter/kg eller högre, i likhet med humant insulin.

Insulin glulisin ger effekt dubbelt så snabbt som reguljärt humant insulin, och den glukossänkande effekten upphör cirka 2 timmar tidigare jämfört med reguljärt humant insulin.

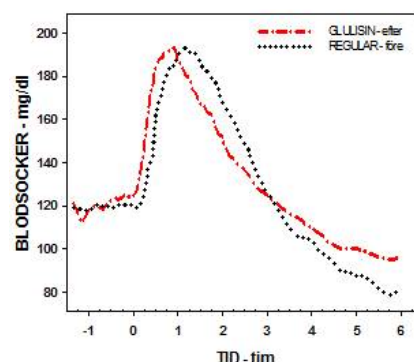
I en fas I studie hos patienter med diabetes mellitus typ 1 utvärderades de glukossänkande profilerna hos insulin glulisin och reguljärt humant insulin, administrerade subkutan med dosen 0,15 enheter/kg, vid olika tidpunkter i förhållande till en 15-minuters standardmåltid. Data visade att insulin glulisin administrerat 2 minuter före måltid ger liknande postprandiell glykemisk kontroll jämfört med reguljärt humant insulin givet 30 minuter före måltid. När insulin glulisin gavs 2 minuter före måltid gav det en bättre postprandiell kontroll än när reguljärt humant insulin gavs 2 minuter före måltid. Insulin glulisin givet 15 minuter efter måltiden startats ger liknande glykemisk kontroll som reguljärt humant insulin givet 2 minuter före måltid (se figur 1).



Figur 1A



Figur 1B

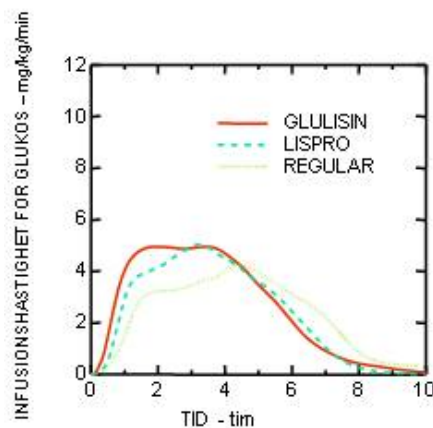


Figur 1C

Figur 1: Genomsnittlig glukossänkande effekt över 6 timmar hos 20 patienter med diabetes mellitus typ 1. Insulin glulisin givet 2 minuter (GLULISIN före) före måltidsstart jämfört med reguljärt humant insulin givet 30 minuter (REGULAR 30 min) före måltidsstart (figur 1A) och jämfört med reguljärt humant insulin givet 2 minuter (REGULAR före) före måltid (figur 1B). Insulin glulisin givet 15 minuter (GLULISIN efter) efter måltidsstart jämfört med reguljärt humant insulin givet 2 minuter (REGULAR före) före måltidsstart (figur 1C). På x-axeln är noll (pilen) starten på en 15 minuter lång måltid.

## Fetma

I en fas I studie på en obes patientpopulation med insulin glulisin, lispro och reguljärt humant insulin visades att insulin glulisin bibehåller sina snabbverkande egenskaper. I denna studie var tiden till 20 % av total AUC och AUC (0-2 tim) representerande den tidiga glukossänkande effekten, 114 minuter och 427 mg/kg för insulin glulisin respektive 121 minuter och 354 mg/kg för lispro samt 150 minuter och 197 mg/kg för reguljärt humant insulin (se figur 2).



Figur 2: Infusionshastighet för glukos (GIR) efter subkutan injektion med 0,3 enheter/kg insulin glulisin (GLULISIN) eller insulin lispro (LISPRO) eller reguljärt humant insulin (REGULAR) i en obes population.

En annan fas I studie med insulin glulisin och insulin lispro i en population bestående av 80 individer utan diabetes med stort spann av Body Mass Index (18-46 kg/m<sup>2</sup>) har visat att snabb effekt bibehålls generellt oavsett Body Mass Index (BMI), medan den glukossänkande effekten minskar med ökande grad av fetma.

Den genomsnittliga totala GIR AUC mellan 0-1 timme för insulin glulisin var 102±75 mg/kg respektive 158±100 mg/kg med doserna 0,2 respektive 0,4 enheter/kg, samt för insulin lispro 83,1±72,8 mg/kg respektive 112,3±70,8 mg/kg med doserna 0,2 respektive 0,4 enheter/kg.

En fas I studie med 18 obesa patienter med diabetes mellitus typ 2 (BMI mellan 35 och 40 kg/m<sup>2</sup>) med insulin glulisin och insulin lispro [90% CI:0,81, 0,95 (p=<0,01)] har visat att insulin glulisin effektivt kontrollerar blodglukossvängningar efter måltid under dygnet.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Diabetes mellitus typ 1 hos vuxna*

I en 26-veckors klinisk fas III-studie jämfördes insulin glulisin med insulin lispro, båda administrerade subkutant strax innan (0-15 min) måltid, hos patienter med diabetes mellitus typ 1 och med insulin glargin som basinsulin. Insulin glulisin var jämförbart med insulin lispro i glykemisk kontroll visat med förändringar i glykerat hemoglobin (uttryckt som HbA<sub>1c</sub> ekvivalent) från ursprungsvärde till slutvärde. Jämförbara självkontrollerade blodsockervärden observerades. Ingen ökning i basal insulin dos behövdes med insulin glulisin i motsats till insulin lispro.

En 12-veckors klinisk fas III-studie hos patienter med diabetes mellitus typ 1, som hade insulin glargin som basinsulin, visade att en administrering omedelbart efter måltid av insulin glulisin ger effekt som är jämförbar med administrering omedelbart före måltid av insulin glulisin (0-15 min) eller reguljärt insulin (30-45 min).

I per-protokollpopulationen observerades en signifikant större reduktion av HbA<sub>1c</sub> i glulisingruppen med administrering före måltid, jämfört med gruppen som fick reguljärt insulin.

#### *Diabetes mellitus typ 1 hos barn och ungdomar*

I en 26-veckors klinisk fas III-studie jämfördes insulin glulisin med insulin lispro båda administrerade subkutant strax (0-15 min) före måltid, hos barn (4-5 år: n=9; 6-7 år: n=32 och 8-11 år: n=149) och ungdomar (12-17 år: n=382) med diabetes mellitus typ 1 och med insulin glargin eller NPH som basinsulin. Insulin glulisin visades vara jämförbart med insulin lispro gällande glykemisk kontroll visat som förändring i glykerat hemoglobin (GHb uttryckt som HbA<sub>1c</sub> ekvivalent) från studiestart till studiens slut och genom självkontroll av blodglukosvärden.

Det finns ej tillräcklig klinisk information avseende användning av Apidra hos barn under 6 års ålder.

#### *Diabetes mellitus typ 2 hos vuxna*

En 26-veckors klinisk fas III-studie åtföljd av en 26-veckors säkerhetsuppföljningsstudie genomfördes för att jämföra insulin glulisin (0-15 min före måltid) med reguljärt humant insulin (30-45 minuter före måltid), subkutant injicerat hos patienter med diabetes mellitus typ 2 som även använder NPH-insulin som basinsulin. Genomsnittlig kroppsmasseindex (BMI) hos patienterna var 34,55 kg/m<sup>2</sup>. Insulin glulisin visades vara jämförbart med reguljärt humant insulin med avseende på glykerat hemoglobin- (uttryckt som HbA<sub>1c</sub> ekvivalent) förändringar från ursprungsvärde till 6 månaders slutvärde (-0,46 % för insulin glulisin och -0,30% för reguljärt humant insulin, p=0,0029), samt från ursprungsvärde till 12 månaders slutvärde (-0,23% för insulin glulisin och -0,13% för reguljärt humant insulin, ingen signifikant skillnad). I denna studie blandade majoriteten av patienterna (79%) sitt kortverkande insulin med NPH-insulin omedelbart före injektion. 58% av patienterna använde perorala hypoglykemiska läkemedel vid randomisering och instruerades att fortsätta med bibehållen dos.

#### *Ras och kön*

I kontrollerade kliniska studier hos vuxna, påvisades ingen skillnad med avseende på insulin glulisins säkerhet och effekt i subgruppsanalyser baserade på ras och kön.

## **Farmakokinetik**

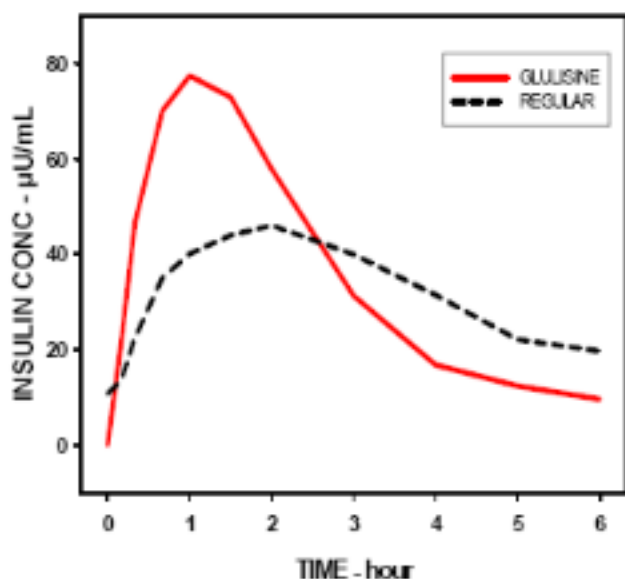
Substitutionen av humaninsulin-aminosyran aspargin med lysin i position B3 och lysinet med glutaminsyra i position B29 gynnar en snabbare absorption av insulin glulisin.

I en studie med 18 manliga deltagare i åldern 21 till 50 år med diabetes mellitus typ 1, visade insulin glulisin dosproportionalitet vid tidig, maximal och total exponering inom dosintervallet 0,075 till 0,4 enheter/kg.

#### **Absorption och biotillgänglighet**

Hos friska frivilliga försökspersoner och diabetespatienter (typ 1 eller 2) var absorptionen av insulin glulisin cirka dubbelt så snabb med en toppkoncentration som var ungefär dubbelt så hög, som för reguljärt humant insulin.

I en studie hos patienter med diabetes mellitus typ 1 efter subkutan administrering av 0,15 enheter/kg insulin glulisin var  $T_{max}$  55 minuter och  $C_{max}$   $82 \pm 1,3$  mikroenheter/ml jämfört med  $T_{max}$  82 minuter och  $C_{max}$   $46 \pm 1,3$  mikroenheter/ml för reguljärt humant insulin. MRT (mean residence time) för insulin glulisin var kortare (98 min) än för reguljärt humant insulin (161 min) (se figur 3).



Figur 3: Farmakokinetisk profil för insulin glulisin och reguljärt humant insulin hos diabetes mellitus typ 1-patienter efter en dos om 0,15 enheter/kg.

I en studie hos patienter med diabetes mellitus typ 2 efter subkutan administrering av 0,2 enheter/kg insulin glulisin, var  $C_{max}$  91 mikroenheter/ml med det interkvartila intervallet av 78 till 104 mikroenheter/ml.

När insulin glulisin injicerades subkutan i buken, överarmen och låret var koncentrations-tidsprofilerna likartade men med en något snabbare absorption vid injektion i buken jämfört med låret. Absorption från överarmen föll mitt emellan (se avsnitt Dosering). Den absoluta biotillgängligheten (70%) av insulin glulisin var likartad mellan injektionsställena och av låg intraindividuell variabilitet (11% CV). Intravenös bolusadministrering av insulin glulisin gav en högre systemisk exponering jämfört med subkutan injektion med ett  $C_{max}$  ungefär 40 gånger högre.

## Fetma

En annan fas I studie med insulin glulisin och insulin lispro i en population bestående av 80 individer utan diabetes med stort spann av Body Mass Index ( $18-46 \text{ kg/m}^2$ ) har visat att snabb absorption och total exponering bibehålls generellt oavsett Body Mass Index.

Tiden till 10% av total insulinexponering uppnås ca 5-6 minuter tidigare med insulin glulisin.

## Distribution och eliminering

Distributionen och eliminationen av insulin glulisin och reguljärt humant insulin efter intravenös administrering är likartad med distributionsvolymerna på 13 liter respektive 22 liter och med halveringstider på 13 respektive 18 minuter.

Efter subkutan administrering, elimineras insulin glulisin snabbare än reguljärt humant insulin med en halveringstid på 42 minuter jämfört med 86 minuter.

I en mellanstudiejämförelse av insulin glulisin hos antingen friska frivilliga försökspersoner eller patienter med typ 1 eller diabetes mellitus typ 2, varierade halveringstiden från 37 till 75 minuter (interkvartilintervall).

Insulin glulisin visar låg plasmaproteinbindning, i likhet med humant insulin.

## Speciella patientgrupper

### *Nedsatt njurfunktion*

I en klinisk studie utförd på icke-diabetiker, omfattande en stor variationsvidd av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 80ml/min, 30-50 ml/min, <30 ml/min), bibehölls generellt de snabbverkande egenskaperna hos insulin glulisin. Dock kan insulinbehovet minska vid försämrad njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

De farmakokinetiska egenskaperna har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Äldre*

Det finns mycket begränsade farmakokinetiska data för äldre patienter med diabetes mellitus.

### *Barn och ungdomar*

Insulin glulisins farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper undersöktes hos barn (7-11 år) och ungdomar (12-16 år) med diabetes mellitus typ 1. Insulin glulisin absorberades snabbt i båda grupper, med liknande  $T_{max}$  och  $C_{max}$  som hos vuxna (se avsnitt Dosering).

Administrerats omedelbart före en testmåltid, gav insulin glulisin bättre postprandiell kontroll än reguljärt humant insulin, liksom hos vuxna (se avsnitt Farmakodynamik). Glukosexkursionen ( $AUC_{0-6}$  tim) var 641 mg\*tim/dl för insulin glulisin och 801 mg\*tim/dl för reguljärt humant insulin.

## Prekliniska uppgifter

Gängse studier visade inga kliniskt relevanta toxicitetsfynd, utöver de som var kopplade till den blodsockersänkande farmakodynamiska effekten (hypoglykemi). Dessa effekter skiljde sig inte från reguljärt humant insulin.

## Innehåll

Varje ml innehåller 100 enheter insulin glulisin (vilket motsvarar 3,49 mg) samt metakresol, natriumklorid, trometamol, polysorbat 20, koncentrerad saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

### *Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

Varje injektionsflaska innehåller 10 ml injektionsvätska, vilket motsvarar 1000 enheter.

### *Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull*

Varje cylinderampull innehåller 3 ml, vilket motsvarar 300 enheter.

### *Apidra SoloStar 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionsspenna*

Varje injektionsspenna innehåller 3 ml, vilket motsvarar 300 enheter.

Insulin glulisin tillverkas genom rekombinant DNA-teknik, varvid *Escherichia coli* används.

## Blandbarhet

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

### Subkutan användning:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel än NPH-insulin.

Då Apidra används i insulinpump ska det inte blandas med några andra läkemedel.

### Intravenös användning:

Apidra är inkompatibel med 5% glukoslösning och Ringerlösning och får därför inte användas tillsammans med dessa lösningar. Användning tillsammans med andra lösningar har inte studerats.

## Miljöpåverkan

*Insulin, glulisin*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

### Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

However, even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

#### Hållbarhet efter första användning av injektionsflaskan:

Produkten kan förvaras maximalt 4 veckor vid högst 25°C i skydd mot direkt värme och direkt ljus. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Anteckna datum för första användningen av injektionsflaskan på etiketten.

#### Hållbarhet vid intravenös användning:

Insulin glulisin för intravenös användning med en koncentration på 1 enhet/ml är stabil mellan 15°C och 25°C under 48 timmar.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull*

#### Hållbarhet efter första användning av cylinderampullen:

Produkten kan förvaras maximalt 4 veckor vid högst 25°C i skydd mot direkt värme och direkt ljus. Injektionspenna med cylinderampull får ej frysas. Pennhylsan måste sättas tillbaka på injektionspennan efter varje injektion för att skydda mot ljus.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna*

#### Hållbarhet efter första användning av injektionspennan:

Produkten kan förvaras maximalt 4 veckor vid högst 25°C i skydd mot direkt värme och direkt ljus. Injektionspenna med cylinderampull får ej frysas. Pennhylsan måste sättas tillbaka på injektionspennan efter varje injektion för att skydda mot ljus.

### **Förvaring**

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

#### **Oöppnad injektionsflaska:**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara inte Apidra i direkt kontakt med frysfack eller kylklamp.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

#### **Öppnad injektionsflaska:**

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull*

#### **Oöppnad cylinderampull:**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara inte Apidra i direkt kontakt med frysfack eller kylklamp.

Förvara cylinderampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

#### **Öppnad injektionsflaska:**

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna*

#### **Pennor som ej används:**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara inte Apidra i direkt kontakt med frysfack eller kylklamp.

Förvara injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

#### **Pennor som används:**

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **Hantering**

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska*

#### **Subkutan användning:**

Apidra injektionsflaskor ska användas med insulinsprutor utformade med överensstämmande enhetsskala samt med ett insulinpumpssystem (se avsnitt Dosering).

Inspektera injektionsflaskan före användning. Den får bara användas om lösningen är klar, färglös och utan synliga fasta partiklar. Eftersom Apidra är en lösning behöver den inte skakas eller blandas före användning.

För att undvika felmedicinering av insulin glulisin och andra insuliner måste insulinetiketten alltid kontrolleras före varje injektion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

**Blandning med andra insuliner:**

Vid blandning med NPH-humaninsulin ska Apidra dras upp i sprutan först. Injektion ska utföras omedelbart efter blandning då inga data finns för blandningar som tillretts en signifikant tid innan injektion.

**Kontinuerlig subkutan infusionspump:**

Se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet för rådgivning.

**Intravenös användning:**

Apidra ska användas med koncentrationen 1 enhet/ml insulin glulisin i ett infusionsaggregat innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för infusion med eller utan 40 mmol/l kaliumklorid och ska användas med infusionspåsar av polyolefin/polyamid samextruderad plast med en passande infusions slang. Insulin glulisin för intravenös användning med koncentrationen 1 enhet/ml är stabil i rumstemperatur under 48 timmar.

Efter spädning för intravenös användning ska lösningen innan den administreras inspekteras visuellt avseende partiklar. Den får bara användas om lösningen är klar och färglös, inte om den är grumlig eller vid synliga partiklar.

Apidra är inkompatibel med 5 % glukoslösning och Ringerlösning och får därför inte användas tillsammans med dessa lösningar. Användning tillsammans med andra lösningar har inte studerats.

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en cylinderampull*

Apidra 100 enheter/ml i en cylinderampull ska endast administreras subkutant med en flergångspenna. Om administrering genom spruta, intravenös injektion eller infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska användas. Apidra cylinderampuller ska endast användas tillsammans med följande pennor: KlikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar PRO eller JuniorSTAR (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Alla dessa pennor marknadsförs kanske inte i ditt land.

Pennan ska användas enligt informationen från tillverkaren av den medicintekniska produkten.

Penntillverkarens bruksanvisning måste följas noggrant för hur cylinderampullen ska laddas, hur nålen ska sättas fast och för administreringen av insulininjektionen. Inspektera cylinderampullen före användning. Den får bara användas om lösningen är klar, färglös och utan synliga fasta partiklar. Innan cylinderampullen placeras i insulinpennan måste cylinderampullen förvaras i rumstemperatur 1 till 2 timmar. Luftbubblor måste avlägsnas ur cylinderampullen före injektion (se bruksanvisningen för insulinpennan). Tomma cylinderampuller får inte återfyllas.

Om insulinpennan är skadad eller inte fungerar korrekt (på grund av mekaniska fel) måste den kasseras och en ny insulinpenna måste användas.

För att förhindra någon form av kontamination ska flergångspennan endast användas av en patient.

För att undvika felmedicinering av insulin glulisin och andra insuliner måste insulinetiketten alltid kontrolleras före varje injektion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

*Apidra 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna*



Apidra 100 enheter/ml i en förfylld penna ska endast administreras subkutan. Om administrering genom spruta, intravenös injektion eller infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska användas. Innan injektionspennan används första gången, ska den förvaras vid rumstemperatur under 1-2 timmar.

Inspektera cylinderampullen före användningen. Endast klar, färglös lösning utan synliga fasta partiklar och med vattenlik konsistens får användas. Eftersom Apidra är en lösning, behöver den inte skakas eller blandas före användning.

Tomma pennor får ej återanvändas och måste kasseras.

För att förhindra någon form av kontamination, bör varje injektionspenna endast användas av en patient.

För att undvika felmedicinering av insulin glulisin och andra insuliner måste insulinetiketten alltid kontrolleras före varje injektion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### **Hantering av injektionspennan:**

Patienten ska uppmanas att läsa bruksanvisningen som är inkluderad i bipacksedeln noggrant före användning av SoloStar.



Schematisk beskrivning av injektionspennan

### **Viktig information vid användning av SoloStar:**

- Före varje användning ska en ny nål alltid noggrant sättas fast och ett säkerhetstest ska utföras. Ställ inte in dosen och/eller tryck inte på injektionsknappen utan att nålen är fastsatt. Använd endast nålar som är avsedda för användning tillsammans med SoloStar.
- Särskild försiktighet bör beaktas för att undvika oavsiktlig nålskada och överföring av smitta.
- SoloStar får aldrig användas om den är skadad eller om patienten inte är säker på att den fungerar korrekt.
- Patienten ska alltid ha en SoloStar i reserv ifall att den SoloStar som används försvinner eller skadas.

### **Förvaringsanvisningar**

Se avsnitt 6.4 i denna produktresumé för anvisningar om hur SoloStar ska förvaras.

Om SoloStar förvaras kallt, ska den tas ut 1 till 2 timmar innan du injicerar för att den ska värmas upp. Kallt insulin är mer smärtsamt att injicera.

Den använda SoloStar ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Skötsel

SoloStar måste skyddas mot damm och smuts.

Utsidan av SoloStar kan rengöras genom att torka den med en fuktig trasa.

Pennan får inte blötläggas, tvättas eller smörjas eftersom detta kan skada den.

SoloStar är designad att fungera exakt och säkert. Den ska hanteras med försiktighet. Patienten ska undvika situationer där SoloStar kan skadas. Om patienten är orolig för att SoloStar kan vara skadad, ska en ny användas.

### Steg 1

#### Kontrollera insulinet

Pennan bör kontrolleras för att säkerställa att den innehåller korrekt insulin. Apidra SoloStar är blå. Den har en mörkblå injektionsknapp med en upphöjd ring på toppen. Efter att skyddslocket tagits bort ska utseendet på insulinet inspekteras: insulinlösningen måste vara klar, utan synliga fasta partiklar och ha en vattenlik konsistens.

### Steg 2

#### Sätt fast nålen

Endast nålar avsedda för användning tillsammans med SoloStar bör användas.

En ny steril nål ska alltid användas för varje injektion. Efter att skyddslocket tagits bort, ska nålen sättas fast försiktigt, rakt på pennan.

### Steg 3

#### Gör ett säkerhetstest

Innan varje injektion ska ett säkerhetstest utföras för att säkerställa att pennan och nålen fungerar på rätt sätt och för att ta bort luftbubblor.

En dos på 2 enheter ska väljas.

Ta bort det yttre och inre nålskyddet.

Håll pennan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt med fingret på insulinbehållaren så att eventuella luftbubblor stiger upp mot nålen.

Tryck sedan in injektionsknappen helt.

Om insulin syns på nålspetsen indikerar det att pennan och nålen fungerar korrekt. Om inget insulin syns på nålspetsen ska steg 3 upprepas tills insulin kan ses på nålspetsen.

### Steg 4

#### Ställ in dosen

Dosen kan ställas in med 1 enhet i taget, från 1 enhet till den maximala dosen 80 enheter.

Om en dos på mer än 80 enheter krävs ska den ges som två eller flera injektioner.

Doseringsfönstret måste visa "0" efter säkerhetstestet. Dosen kan sedan ställas in.

### Steg 5

#### Injicera dosen

Patienten ska informeras om injektionsteknik av sjukvårdspersonal.

Stick in nålen i huden.

Injektionsknappen ska tryckas in fullständigt. Injektionsknappen ska sedan hållas intryckt under 10 sekunder innan nålen dras ut. Detta säkerställer att hela insulindosen har injicerats.

### Steg 6

#### Avlägsna och kassera nålen

Nålen ska efter varje injektion avlägsnas och kasseras. Detta förebygger förorening och/eller infektion, införande av luft i insulinbehållaren och läckage av insulin. Nålar får ej återanvändas.

Särkild försiktighet bör beaktas när nålen avlägsnas och kastas. Rekommenderade säkerhetsåtgärder vid avlägsnande och kassering av nålar (t ex enhandsfattning för att sätta på nålskydd) ska följas för att minska risken för oavsiktlig nålskada och överföring av smitta.

Nålskyddet ska sättas tillbaka på pennan.

## **Förpackningsinformation**

APIDRA

*Injektionsvätska, lösning 100 enheter/ml klar, färglös vattenlösning*

10 milliliter injektionsflaska, 187:77, F

*Injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100 enheter/ml klar, färglös vattenlösning*

5 x 3 milliliter cylinderampull, kassett, 263:62, F

APIDRA (SOLOSTAR)

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml klar, färglös vattenlösning*

5 x 3 milliliter förfylld injektionspenna, 295:99, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml