

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino  
Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia  
Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg).

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

Ogni flaconcino contiene 10 ml di soluzione iniettabile equivalenti a 1.000 Unità.

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

Ogni cartuccia contiene 3 ml di soluzione iniettabile equivalenti a 300 Unità.

*Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 Unità.

L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

Soluzione iniettabile in un flaconcino.

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

Soluzione iniettabile in una cartuccia

*Apidra SoloStar 100 Unità/m soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1).

Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali.

La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente.

### Popolazioni particolari

#### *Insufficienza renale*

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Insufficienza epatica*

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina.

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

### Metodo di somministrazione

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

##### Uso endovenoso

Apidra può essere somministrato per via endovenosa. Questo deve essere fatto da personale sanitario qualificato.

Apidra non deve essere miscelato con soluzione glucosata o soluzione di Ringer o con altre insuline.

##### Infusione sottocutanea continua di insulina

Apidra può essere utilizzato per infusione sottocutanea continua (CSII) in sistemi in pompa adatti per l'infusione di insulina con cateteri e serbatoi appropriati. I pazienti che utilizzano CSII devono essere istruiti in maniera completa sull'utilizzo del sistema a pompa.

Il set per l'infusione ed il serbatoio usati con Apidra devono essere sostituiti ogni 48 ore utilizzando tecniche asettiche. Queste istruzioni potrebbero differire dalle istruzioni generali fornite nel manuale della pompa. È importante che i pazienti seguano le istruzioni specifiche per Apidra quando stanno utilizzando Apidra. La mancata aderenza alle istruzioni specifiche per Apidra può causare eventi avversi gravi.

Quando viene utilizzato con una pompa da infusione di insulina, Apidra non deve essere miscelato con diluenti o con qualsiasi altra insulina.

I pazienti che assumono Apidra tramite CSII devono avere a disposizione un'insulina alternativa per i casi di malfunzionamento della pompa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

Per maggiori dettagli circa l'utilizzo, vedere paragrafo 6.6

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

Apidra 100 Unità/ml in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino. Per maggiori dettagli circa l'utilizzo, vedere paragrafo 6.6.

#### *Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*

Apidra SoloStar 100 Unità/ml in penna pre-riempita è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa da infusione deve essere utilizzato un flaconcino (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso sottocutaneo

Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua.

Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. È necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide) per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2).

È necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione.

#### *Miscelazione con altre insuline*

Apidra, quando somministrata mediante iniezione sottocutanea non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Per maggiori informazioni circa la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

Prima di utilizzare SoloStar, leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose.

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio

ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

### Iperglicemia

L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali.

### Ipoglicemia

Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico.

Le condizioni che potrebbero rendere i segni premonitori precoci di ipoglicemia diversi o meno evidenti comprendono: la lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, la neuropatia diabetica, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio da insulina animale a quella umana.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare un episodio di ipoglicemia, questo potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile.

Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi.

### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

#### *Penne da utilizzare con Apidra 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

Apidra 100 Unità/ml in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino.

Le cartucce di Apidra devono essere utilizzate solo con le seguenti penne:

- JuniorStar per la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di 0,5 unità
- KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar e AllStar PRO, per la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di 1 unità.

Queste cartucce non devono essere utilizzate con nessun'altra penna ricaricabile poiché l'accuratezza del dosaggio è stata stabilita solo con le penne elencate (vedere paragrafo 4.2 e 6.6).

E' possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese.

### Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline a lunga durata d'azione, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glulisina. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline.

### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

Infusione sottocutanea continua di insulina

Un malfunzionamento della pompa di insulina o del set da infusione o errori di manipolazione possono portare rapidamente a iperglicemia, chetosi e chetoacidosi diabetica. È necessaria la rapida identificazione e correzione della causa dell'iperglicemia o chetosi o chetoacidosi diabetica.

Sono stati segnalati casi di chetoacidosi diabetica quando Apidra è stato somministrato in sistemi a pompa per l'infusione sottocutanea continua di insulina. La maggior parte di questi casi era in relazione a errori di manipolazione o malfunzionamento del sistema a pompa.

Può essere richiesta l'iniezione sottocutanea ad interim di Apidra. I pazienti in terapia con pompe per l'infusione sottocutanea continua di insulina devono essere addestrati alla somministrazione di insulina per iniezione ed avere a disposizione sistemi alternativi di somministrazione di insulina in caso di malfunzionamento del sistema a pompa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

#### Associazione di Apidra con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Apidra. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema.

Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

#### Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

##### Manipolazione della penna pre-riempita SoloStar

Apidra SoloStar 100 Unità/ml in penna pre-riempita è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino.

Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo. SoloStar deve essere utilizzato come raccomandato in queste Istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinali simili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento.

Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici.

Le sostanze che possono ridurre l'attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina).

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'attività ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia.

Inoltre, sotto l'influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza.

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina glulisina e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

E' necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile.

E' essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente.

### Allattamento

Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l'insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

L'allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.

### Fertilità

Studi sulla riproduzione animale con insulina glulisina non hanno mostrato alcun evento avverso sulla fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un'alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari).

I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l'insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E' importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia, che rappresenta la reazione avversa più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina.

### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni:  $\geq 1/10$ ; comuni:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comuni:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; rari:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto rari:  $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipoglicemia				Iperglicemia (potenzialmente può portare a chetoacidosi diabetica <sup>(1)</sup> )
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale		Lipodistrofia	Amiloidosi cutanea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Reazioni di ipersensibilità sistemica		
(1) <i>Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino</i> : la maggior parte dei casi era in relazione a errori di manipolazione o malfunzionamento del sistema a pompa quando <i>Apidra</i> era usata con CSII.					

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte.

##### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

Sono stati segnalati casi di iperglicemia quando *Apidra* è stato somministrato con CSII (vedere paragrafo 4.4) che hanno portato a chetoacidosi diabetica; la maggior parte di questi casi era in relazione a errori di manipolazione o malfunzionamento del sistema a pompa.

I pazienti devono sempre seguire le istruzioni specifiche per *Apidra* ed avere sempre a disposizione sistemi alternativi di somministrazione di insulina in caso di malfunzionamento del sistema a pompa.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una



determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia.

Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali.

### Trattamento

Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati.

Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa.

Una volta riacquisito lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per prevenire recidive.

Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06

#### Meccanismo d'azione

L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare.

L'attività primaria delle insuline e degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline riducono la glicemia stimolando l'assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante l'inibizione della produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l'insulina glulisina viene iniettata sottocute, l'attività ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Dopo somministrazione endovenosa, sono stati osservati una più rapida insorgenza d'azione e una più breve durata d'azione, ed anche un maggior picco di risposta, rispetto alla somministrazione sottocutanea. Le attività ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un'unità di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un'unità di insulina umana regolare.

### Proporzionalità della dose

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l'insulina glulisina ha mostrato un effetto ipoglicemizzante proporzionale alla dose nell'intervallo di dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento dell'effetto ipoglicemizzante inferiore al proporzionale con dosi di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l'insulina umana.

L'insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell'insulina umana regolare e completa l'effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all'insulina umana regolare.

Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea alle dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l'insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto permette di ottenere lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell'insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L'insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l'inizio del pasto permette di ottenere un controllo glicemico simile a quello dell'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

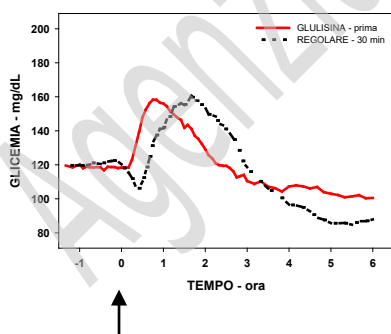


Figura 1 A

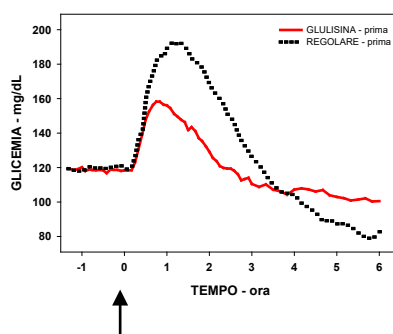


Figura 1B

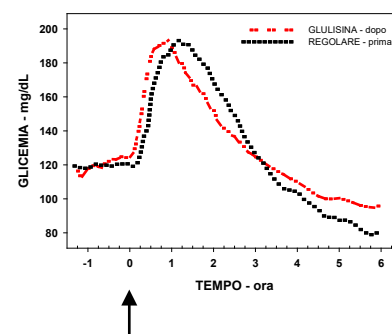


Figura 1C

Figura 1: Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell'inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 2

minuti (REGOLARE-prima) prima dell'inizio del pasto (Figura 1C). Sull'asse x, lo zero (freccia) corrisponde all'inizio di un pasto di 15 minuti.

## Obesità

Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l'insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC totale e l'AUC (0-2h) che rappresentano l'attività ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

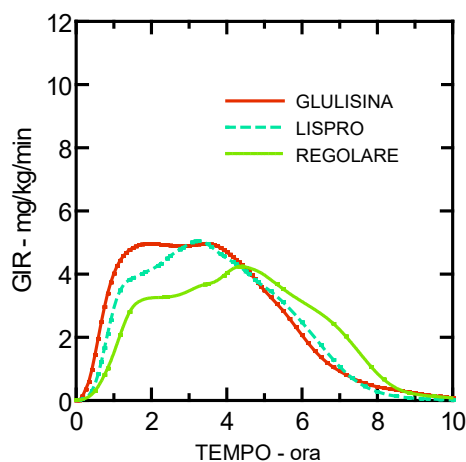


Figura 2: Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m<sup>2</sup>) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità.

Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro.

Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m<sup>2</sup>) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p<0,01)] ha dimostrato che insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Diabete mellito di tipo 1 - Adulti*

In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come equivalente di HbA<sub>1c</sub>) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia ottenuti mediante

automonitoraggio. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro.

Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti).

Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di emoglobina glicata nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare.

#### *Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici*

Uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come equivalente di HbA<sub>1c</sub>) dal basale all'endpoint, e dai valori di glicemia ottenuti mediante automonitoraggio.

Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni.

#### *Diabete mellito di tipo 2 - Adulti*

È stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m<sup>2</sup>. Insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA<sub>1c</sub> equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina umana regolare, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio.

#### *Razza e sesso*

In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina dell'insulina umana in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico favorisce un assorbimento più rapido.

In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata durante l'esposizione iniziale, massima e totale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg.

#### Assorbimento e biodisponibilità

I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina il  $T_{max}$  era di 55 minuti e la  $C_{max}$  era di  $82 \pm 1,3 \mu\text{Unità/ml}$  rispetto ad un  $T_{max}$  di 82 minuti ed un  $C_{max}$  di  $46 \pm 1,3 \mu\text{Unità/ml}$  per l'insulina umana regolare. Il tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

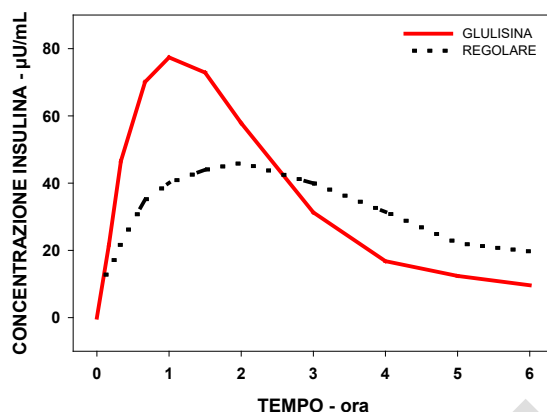


Figura 3: Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg.

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la  $C_{max}$  è stata di  $91 \mu\text{Unità/ml}$  con il range dell'interquartile da 78 a  $104 \mu\text{Unità/ml}$ .

Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una  $C_{max}$  di circa 40 volte maggiore.

### Obesità

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea ( $18-46 \text{ kg/m}^2$ ) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea.

Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina.

### Distribuzione ed eliminazione

La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti.

Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile).

L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana.

## Popolazioni particolari

### *Insufficienza renale*

In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un ampio range di funzionalità renale ( $CrCl > 80$  ml/min, 30-50 ml/min,  $< 30$  ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto.

### *Insufficienza epatica*

Le proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica.

### *Anziani*

Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito.

### *Bambini ed adolescenti*

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con  $T_{max}$  e  $C_{max}$  simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica ( $AUC_{0-6h}$ ) è stata di 641 mg.h.dl<sup>-1</sup> per l'insulina glulisina e di 801mg.h.dl<sup>-1</sup> per l'insulina umana regolare.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Metacresolo  
Sodio cloruro  
Trometamolo  
Polisorbato 20  
Acido cloridrico, concentrato  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

#### Uso sottocutaneo

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

Quando viene utilizzato con una pompa da infusione, Apidra non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Uso endovenoso

Apidra è risultato incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usato con queste soluzioni. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

#### Validità dopo il primo utilizzo del flaconcino

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Si consiglia di scrivere sull'etichetta la data in cui si usa il contenuto del flaconcino per la prima volta.

#### Validità per l'uso endovenoso

Insulina glulisina per uso endovenoso ad una concentrazione di 1 Unità/ml è stabile fra 15°C e 25°C per 48 ore (vedere paragrafo 6.6).

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

#### Validità dopo il primo utilizzo della cartuccia

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.

La penna contenente una cartuccia non deve essere conservata in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

*Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*

#### Validità dopo il primo utilizzo della penna

Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C, lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.

Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

#### Flaconcini integri

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Flaconcini aperti

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

#### Cartucce integre

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.

Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Cartucce in uso

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

*Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*

#### Penne non in uso

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti.

Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Penne in uso

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

10 ml di soluzione in un flaconcino (vetro incolore tipo I), con tappo (ghiera flangiata di alluminio, gomma elastomerica clorobutilica) e capsula a strappo di polipropilene. Sono disponibili confezioni da 1, 2, 4, e 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore tipo I), con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica). Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### *Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore) con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica). La cartuccia è sigillata in una penna pre-riempita usa e getta. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*

##### Uso sottocutaneo

I flaconcini di Apidra devono essere utilizzati con siringhe da insulina con la corrispondente scala per le unità oppure con un sistema da infusione in pompa (vedere paragrafo 4.2).

Controllate il flaconcino prima dell'uso. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida, incolore, senza particelle visibili. Poiché Apidra è una soluzione, non è necessaria la risospensione prima dell'uso.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

##### Miscelazione con altre insuline

Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima.

L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

##### Pompa da infusione sottocutanea continua

Per consigli, fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.4.

##### Uso endovenoso

Apidra deve essere usato ad una concentrazione di 1 Unità/ml di insulina glulisina in sistemi di infusione con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione con o senza 40 mmol/l di cloruro di potassio usando sacche per infusione di plastica coestrusa poliolefina/poliamide con una



linea di infusione dedicata. Insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.

Dopo diluizione per uso endovenoso, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle in sospensione prima della somministrazione. Deve essere usata solo se la soluzione è limpida e incolore, non deve essere usata se è torbida o con particelle visibili.

Apidra è risultato incompatibile con soluzione di glucosio al 5% e con soluzione di Ringer e, pertanto, non deve essere usato con queste soluzioni. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato.

#### *Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*

Apidra 100 Unità/ml in una cartuccia è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessario la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino.

Le cartucce di Apidra devono essere utilizzate solo in combinazione con le penne: ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar PRO o JuniorSTAR (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). E' possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese.

Le penne devono essere utilizzate seguendo le raccomandazioni delle informazioni che vengono fornite dal produttore del dispositivo.

Le istruzioni del produttore per l'utilizzo della penna devono essere seguite scrupolosamente per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'iniezione di insulina. Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle visibili. Prima dell'inserimento della cartuccia nella penna riutilizzabile, la cartuccia deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. È necessario rimuovere le bolle d'aria presenti nella cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per l'uso della penna). Le cartucce vuote non vanno rierpite.

Se la penna per insulina è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed una nuova penna per insulina deve essere utilizzata.

Al fine di prevenire qualsiasi contaminazione, il riutilizzo della penna deve essere fatto solo da un singolo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

#### *Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.*

Apidra 100 Unità/ml in una penna pre-riempita è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee. Se è necessario la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino.

Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore.

Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili e se è di consistenza acquosa. Poiché Apidra è una soluzione, non richiede la risospensione prima dell'uso.

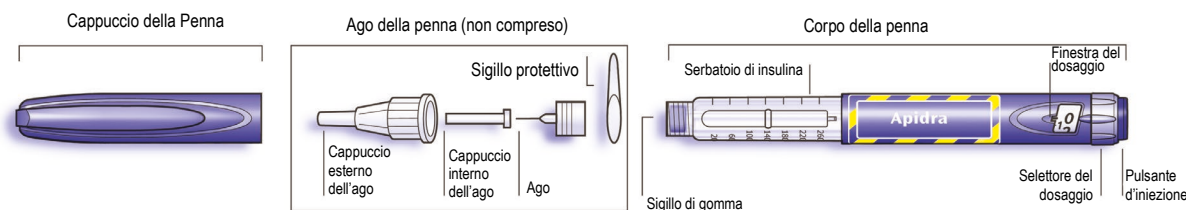
Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate in modo corretto.

Per prevenire qualsiasi forma di contaminazione, l'utilizzo della penna pre-riempita deve essere riservato esclusivamente ad un solo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glulisina e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

## Manipolazione della penna

**Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo prima di utilizzare SoloStar.**



### Illustrazione schematica della penna

#### **Informazioni importanti per l'utilizzo di SoloStar:**

- Prima di ciascun uso, deve sempre essere inserito con attenzione un ago nuovo ed effettuato il test di sicurezza. Non selezionare una dose e/o non premere il pulsante di iniezione senza ago inserito. Utilizzare solamente aghi compatibili per l'uso con SoloStar.
- E' necessaria particolare cautela per evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- SoloStar non deve essere mai utilizzata se è danneggiata o il paziente non è sicuro che funzioni correttamente.
- Il paziente deve tenere sempre a disposizione una SoloStar di scorta nel caso che SoloStar sia persa o danneggiata.

#### **Istruzioni per la conservazione**

Fare riferimento al paragrafo 6.4 di questo RCP per le istruzioni su come conservare SoloStar.

Se SoloStar è conservata in frigorifero, deve essere tolta 1 o 2 ore prima dell'iniezione in modo che si possa scaldare fino a temperatura ambiente. L'iniezione di insulina fredda è più dolorosa.

La SoloStar utilizzata deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

#### **Manutenzione**

SoloStar deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco.

L'esterno di SoloStar può essere pulito con un panno umido.

La penna non deve essere bagnata, lavata o lubrificata poiché questo potrebbe danneggiarla.

SoloStar è stata progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. Il paziente deve evitare situazioni in cui SoloStar possa essere danneggiata. Se il paziente ha il timore che SoloStar possa essere danneggiata, deve usarne una nuova.

#### **Punto 1. Controllo dell'insulina**

Controllare l'etichetta sulla penna per assicurarsi che contenga l'insulina corretta. Apidra SoloStar è di colore blu. Il pulsante d'iniezione è di colore blu scuro e sull'estremità vi è un anello in rilievo. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, controllare l'aspetto dell'insulina: la soluzione di insulina deve essere limpida, incolore, senza particelle solide visibili e deve essere di consistenza acquosa.

## **Punto 2. Inserimento dell'ago**

Si possono utilizzare esclusivamente aghi compatibili per l'utilizzo con SoloStar.

Per ogni iniezione dovrà essere sempre utilizzato un nuovo ago sterile. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, inserire con attenzione l'ago direttamente sulla penna.

## **Punto 3. Effettuare il test di sicurezza**

Prima di ogni iniezione deve essere effettuato il test di sicurezza per assicurarsi del corretto funzionamento della penna e dell'ago e per rimuovere le bolle d'aria.

Deve essere selezionato un dosaggio di 2 unità.

I cappucci interno ed esterno dell'ago devono essere rimossi.

Mantenendo la penna in posizione verticale e con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare leggermente con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago.

Successivamente premere il pulsante d'iniezione fino in fondo.

Se l'insulina fuoriesce dalla punta dell'ago, la penna e l'ago funzionano correttamente.

Se invece l'insulina non fuoriuscisse dalla punta dell'ago, ripetere le operazioni del punto 3 fino alla fuoriuscita dell'insulina.

## **Punto 4. Selezione della dose**

La dose può essere selezionata ad intervalli di 1 unità, da un minimo di 1 unità fino ad un massimo di 80 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 80 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni.

La finestra del dosaggio deve indicare "0" dopo il test di sicurezza. A questo punto è possibile selezionare la dose.

## **Punto 5. Iniezione della dose**

Il paziente deve essere istruito dal personale sanitario sulla tecnica di iniezione.

L'ago deve essere inserito nella cute.

Il pulsante d'iniezione deve essere premuto fino in fondo. È necessario mantenere premuto il pulsante di iniezione per 10 secondi prima dell'estrazione dell'ago. Questo assicura che sia stata iniettata l'intera dose di insulina.

## **Punto 6. Rimozione e smaltimento dell'ago**

L'ago deve essere rimosso ed eliminato dopo ogni iniezione. Questo previene contaminazioni e/o infezioni, ingresso di aria nel serbatoio di insulina e perdite di insulina. Gli aghi non devono essere riutilizzati.

E' necessaria particolare cautela nel rimuovere e smaltire l'ago. Devono essere seguite le misure di sicurezza raccomandate per la rimozione e lo smaltimento degli aghi (ad esempio usare una stessa tecnica di posizionamento del cappuccio) per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago e la trasmissione di malattie infettive.

Il cappuccio deve essere riposizionato sulla penna.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main  
Germania.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino*  
EU/1/04/285/001-004

*Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia*  
EU/1/04/285/005-012

*Apidra SoloStar 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita*  
EU/1/04/285/029-036

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004  
Data del rinnovo più recente: 20 Agosto 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt  
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt  
Germania

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par 7 della direttiva 2001/83/EC e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

**Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.