Apidra SoloStar 100 Einheiten/ml-Injektionslösung in einem Fertigpen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml enthält 100 Einheiten Insulinglulisin (entsprechend 3,49 mg).
Ein Pen enthält 3 ml der Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten.
Insulinglulisin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli hergestellt.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einem Fertigpen.
Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Wirkstärke dieser Zubereitung ist in Einheiten angegeben. Diese Einheiten beziehen sich ausschließlich auf Apidra und sind nicht identisch mit I.E. oder den Einheiten anderer Insulinanaloga (siehe Abschnitt 5.1).
Apidra wird üblicherweise in Kombination mit einem Intermediärinsulin, Langzeitinsulin oder einem Basalinsulinanalogon angewendet. Es kann auch in Kombination mit oralen Antidiabetika angewendet werden.
Die Dosierung von Apidra ist individuell anzupassen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Allgemeinen bleiben die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulinglulisin bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion erhalten. Allerdings kann der Insulinbedarf bei eingeschränkter Nierenfunktion vermindert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer verminderten Leberfunktion sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulinglulisin nicht untersucht worden. Aufgrund der verringerten Glukonegenese-Kapazität und des verminderten Insulinstoffwechsels kann der Insulinbedarf bei Patienten mit einer Einschränkung der Leberfunktion herabgesetzt sein.

Ältere Patienten

Zur Anwendung bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus stehen nur eingeschränkt pharmakokinetische Daten zur Verfügung. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion kann zu einer Abnahme des Insulinbedarfs führen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine hinreichenden klinischen Informationen zur Anwendung von Apidra bei Kindern unter 6 Jahren vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung

Apidra wird als subkutane Injektion kurz vor (0−15 Minuten) oder kurz nach einer Mahlzeit oder mittels einer kontinuierlichen subkutanen Pumpeninfusion angewendet.
Apidra ist als subkutane Injektion entweder im Bereich der Bauchdecke, des Oberschenkels oder des Deltamuskels anzuwenden oder subkutan durch kontinuierliche Infusion in den Bereich der Bauchdecke zu applizieren. Die Injektions- oder Infusionsstellen in dem gewählten Injektionsbereich (Bauch, Oberschenkel oder Deltamuskel) sollten bei jeder Injektion gewechselt werden. Die Resorptionsgeschwindigkeit und folglich auch der Wirkungseintritt und die Wirkdauer können durch die Injektionsstelle, körperliche Aktivität sowie durch andere Faktoren beeinflusst werden. Die subkutane Injektion in die Bauchdecke führt im Vergleich zu anderen Injektionsstellen zu einer etwas schnelleren Resorption (siehe Abschnitt 5.2).
Es muss darauf geachtet werden, dass kein Blutgefäß getroffen wird. Nach der Injektion sollte die Injektionsstelle nicht massiert werden. Die Patienten müssen in der Anwendung geeigneter Injektionstechniken geschult werden.

Mischbarkeit mit Insulinen

Wird Apidra als subkutane Injektion verabreicht, darf es nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit humanem NPH-Insulin, gemischt werden.
Vor der Anwendung von SoloStar müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Hypoglykämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Insulinmarke (Hersteller), Insulintyp (Normal, NPH-verzögert, zinkverzögert, lang wirksam usw.), Ursprung (tierisches Insulin, Humaninsulin oder Insulinanalogon) und/oder Herstellungsmethode kann eine Änderung der Dosierung erforderlich machen. Eine gleichzeitige Behandlung mit oralen Antidiabetika muss gegebenenfalls angepasst werden.

Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung oder der Abbruch einer Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes, kann zu einer Hyperglykämie und einer diabetischen Ketoazidose führen; diese Zustände sind potenziell lebensbedrohlich.

Hypoglykämie

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie hängt vom Wirkprofil der verwendeten Insuline ab und kann sich daher bei Umstellung des Behandlungsschemas ändern.
Bestimmte Umstände können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie unterschiedlich oder weniger ausgeprägt erscheinen lassen, wie z.B. lange Diabetesdauer, intensivierte Insulintherapie, diabetische Neuropathie, Behandlung mit Arzneimitteln wie z.B. Betablockern oder der Wechsel von einem Insulin tierischen Ursprungs zu einem Humaninsulin.
Eine Anpassung der Dosis kann auch bei einer verstärkten körperlichen Aktivität des Patienten oder bei einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten notwendig sein. Körperliche Aktivitäten unmittelbar nach der Mahlzeit können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen.
Im Vergleich zu normalem Humaninsulin kann eine evtl. Hypoglykämie nach einer Injektion mit einem schnell wirksamen Insulinanalogon rascher auftreten.
Unbehandelte hypoglykämische oder hyperglykämische Reaktionen können zu Bewusstlosigkeit, Koma oder zum Tod führen.
Der Insulinbedarf kann sich während einer Krankheit oder bei seelischer Belastung verändern.

Anwendungsfehler

Es wurde von Anwendungsfehlern berichtet, bei denen anstelle von Insulinglulisin versehentlich andere Insuline, insbesondere lang wirksame Insuline, verabreicht wurden. Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulinglulisin und anderen Insulinen zu vermeiden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.
Apidra enthält Metacresol, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Kombination von Apidra mit Pioglitazon

Bei der Anwendung von Pioglitazon in Kombination mit Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dies muss berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Pioglitazon zusammen mit Apidra erwogen wird. Patienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, müssen bezüglich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Im Falle einer Verschlechterung der kardialen Symptomatik muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Handhabung des Pens

Vor der Anwendung von SoloStar müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden. SoloStar muss wie in diesen Hinweisen zur Handhabung beschrieben angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen durchgeführt. Ausgehend von den empirischen Erfahrungen mit vergleichbaren Arzneimitteln ist es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten.
Eine Reihe von Substanzen beeinflussen den Glucosestoffwechsel und können eine Dosisanpassung von Insulinglulisin sowie eine besonders gründliche Überwachung erforderlich machen.
Zu den Substanzen, die die blutzuckersenkende Aktivität erhöhen und die Neigung zu Hypoglykämien verstärken können, gehören orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Disopyramid, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxy-phen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika.
Zu den Substanzen, die den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen können, gehören

Kortikosteroide, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazid, Phenothiazin-Abkömmlinge, Somatropin, Sympathomimetika (z.B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormone, Estrogene und Gestagene (z.B. in oralen Kontrazeptiva), Proteaseinhibitoren sowie atypische Antipsychotika (z.B. Olanzapin und Clozapin).
Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Pentamidin kann eine Hypoglykämie verursachen, gelegentlich mit nachfolgender Hyperglykämie.
Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablockern, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Insulinglulisin bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keinerlei Unterschiede zwischen Insulinglulisin und Humaninsulin in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).
Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels ist besonders wichtig.
Bei Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich. Der Insulinbedarf kann während des ersten Trimenons abnehmen und steigt in der Regel während des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Unmittelbar nach der Entbindung fällt der Insulinbedarf rasch ab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulinglulisin in die menschliche Muttermilch übertritt, aber im Allgemeinen tritt Insulin weder in die Muttermilch über noch wird es nach oraler Anwendung resorbiert.
Bei stillenden Müttern kann eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährungsgewohnheiten notwendig werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Insulinglulisin ergaben keine Hinweise auf Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z.B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.
Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Hypoglykämie, die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie, kann auftreten, wenn die Insulindosis den Bedarf überschreitet.

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens (sehr häufig: ≥1/10; häufig: ≥1/100, <1/10; gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100; selten: ≥1/10.000, <1/1.000; sehr selten: <1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organsystemklassen gemäß MedDRA	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***
Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Reaktionen an der Injektionsstelle, lokale Überempfindlichkeitsreaktionen		Lipodystrophie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gewöhnlich treten die Symptome einer Hypoglykämie plötzlich auf. Dazu können gehören: Kaltschweißigkeit, kühle und blasse Haut, Müdigkeit, Nervosität oder Tremor, Angst, ungewöhnliche Erschöpfung oder Schwäche, Verwirrung, Kon-zentrationsstörungen, Benommenheit, übermäßiger Hunger, Veränderungen des Sehvermögens, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen. Eine Hypoglykämie kann einen schweren Verlauf nehmen und zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen. Sie kann eine vorübergehende oder dauerhafte Beeinträchtigung der Gehirnfunktion oder sogar den Tod zur Folge haben.

Erkrankungen des Immunsystems

Während der Behandlung mit Insulin kann es zu lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen (Rötung, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle) kommen. Diese Reaktionen sind in der Regel von vorübergehender Natur und verschwinden normalerweise unter Fortsetzung der Behandlung wieder.

Wird versäumt, die Injektionsstelle innerhalb des Injektionsbereiches kontinuierlich zu wechseln, kann in der Folge eine Lipodystrophie an der Injektionsstelle auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen können sich durch Symptome wie Urtikaria, Enge in der Brust, Kurzatmigkeit, allergische Dermatitis und Juckreiz äußern. Schwere generalisierte allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, können lebensbedrohlich sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptomatik

Hypoglykämie kann als Folge eines Überschusses an Insulinwirkung im Verhältnis zur Nahrungsaufnahme oder zum Energieverbrauch auftreten.

Es gibt keine spezifischen Daten zur Überdosierung von Insulinglulisin. Eine Hypoglykämie kann jedoch grundsätzlich in verschiedenen Stufen/Ausprägungen auftreten:

Maßnahmen

Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose oder zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Ein Diabetiker sollte deshalb immer einige Traubenzuckerstücke, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft bei sich haben.

Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit können mittels einer intramuskulären oder subkutanen Injektion von Glukagon (0,5 mg bis 1 mg), die von einer entsprechend geschulten Person gegeben wird, oder durch intravenöse Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glukagon an, muss ebenfalls Glucose intravenös gegeben werden.

Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die Gabe von oralen Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

Nach einer Glukagoninjektion sollte der Patient in einem Krankenhaus überwacht werden, um die Ursache für die schwere Hypoglykämie zu ermitteln und ähnliche Episoden zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend.
ATC Code: A10AB06.

Wirkmechanismus

Insulinglulisin ist ein rekombinantes Humaninsulinanalogon, das gleich wirksam wie humanes Normalinsulin ist. Insulinglulisin verfügt im Vergleich zu humanem Normalinsulin über einen schnelleren Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkdauer.

Die primäre Wirkung von Insulinen und Insulinanaloga, einschließlich Insulinglulisin, besteht in der Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel durch die Stimulierung der peripheren Glucoseaufnahme (insbesondere durch Skelettmuskulatur und Fett) sowie durch die Hemmung der Glucoseproduktion in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse in den Adipozyten wie auch die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese.

Studien mit gesunden Freiwilligen und Patienten mit Diabetes haben gezeigt, dass bei subkutaner

Gabe von Insulinglulisin der Wirkungseintritt schneller erfolgt und die Wirkdauer kürzer ist als bei humanem Normalinsulin. Injiziert man Insulinglulisin subkutan, beginnt die blutzuckersenkende Wirkung innerhalb von 10−20 Minuten. Bei einer intravenösen Applikation sind die blutzuckersenkenden Wirkungen von Insulinglulisin und humanem Normalinsulin gleich stark. Eine Einheit Insulinglulisin verfügt über die gleiche blutzuckersenkende Wirkung wie eine Einheit humanes Normalinsulin.

Dosis-Proportionalität

In einer Studie mit 18 männlichen Personen im Alter von 21 bis 50 Jahren mit Typ-1-Diabetes mellitus zeigte Insulinglulisin im therapeutisch relevanten Dosierbereich von 0,075 bis 0,15 Einheiten/kg eine zur Dosis proportionale glucosesenkende Wirkung, und bei 0,3 Einheiten/kg oder mehr einen unterproportionalen Anstieg der glucosesenkenden Wirkung, genau wie Humaninsulin.

Insulinglulisin hat einen doppelt so schnellen Wirkungseintritt wie normales Humaninsulin und erzielt die vollständige glucosesenkende Wirkung etwa 2 Stunden früher als Humaninsulin.

Eine Phase-I-Studie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus bewertete das glucosesenkende Wirkprofil von Insulinglulisin und humanem Normalinsulin nach subkutaner Gabe einer Dosis von 0,15 Einheiten/kg zu verschiedenen Zeitpunkten bezogen auf eine 15-minütige Standardmahlzeit. Aus den Daten war ersichtlich, dass bei einer Applikation von Insulinglulisin 2 Minuten vor der Mahlzeit eine vergleichbare postprandiale glykämische Kontrolle erreicht wird wie mit humanem Normalinsulin, das 30 Minuten vor der Mahlzeit gegeben wird. Wurde Insulinglulisin 2 Minuten vor der Mahlzeit gegeben, wurde eine bessere postprandiale Kontrolle erreicht als mit humanem Normalinsulin, das 2 Minuten vor der Mahlzeit gegeben wurde. Wird Insulinglulisin 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit angewendet, wird eine vergleichbare glykämische Kontrolle erreicht wie mit humanem Normalinsulin, das 2 Minuten vor der Mahlzeit gegeben wird (siehe Abbildung 1).

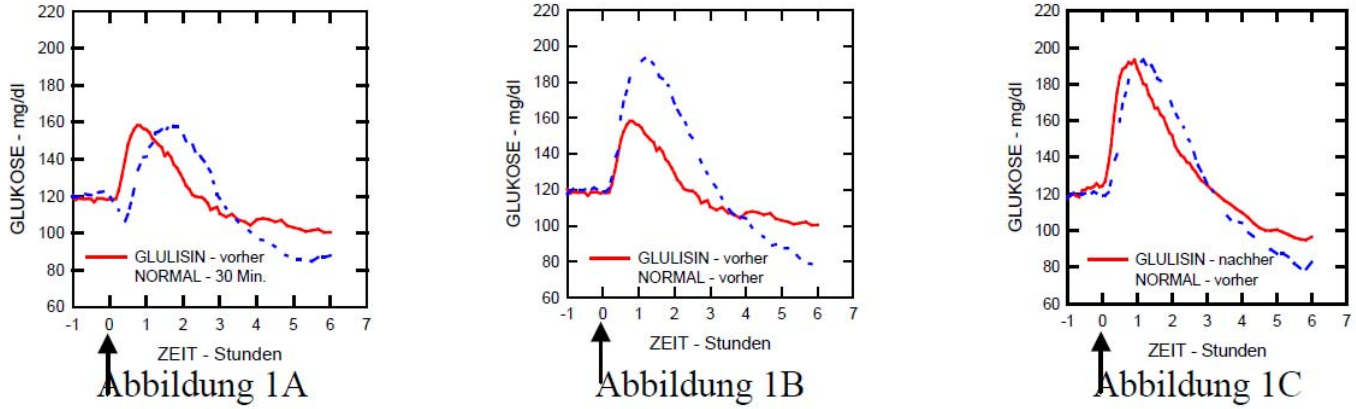


Abbildung 1: Durchschnittliche blutzuckersenkende Wirkung über 6 Stunden bei 20 Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. Insulinglulisin bei Gabe 2 Minuten (GLULISIN - vorher) vor Beginn der Mahlzeit im Vergleich zu humanem Normalinsulin, das 30 Minuten (NORMAL - 30 Min.) vor Beginn der Mahlzeit gegeben wurde (Abbildung 1A) sowie im Vergleich zu humanem Normalinsulin, das 2 Minuten (NORMAL - vorher) vor einer Mahlzeit gegeben wurde (Abbildung 1B). Insulinglulisin bei Gabe 15 Minuten (GLULISIN - nachher) nach Beginn der Mahlzeit im Vergleich zu humanem Normalinsulin, das 2 Minuten (NORMAL - vorher) vor Beginn der Mahlzeit gegeben wurde (Abbildung 1C). Die Null auf der x-Achse (Pfeil) steht für den Beginn einer 15-Minuten-Mahlzeit.

Adipositas

Eine mit Insulinglulisin, Insulinlispro und humanem Normalinsulin durchgeführte Phase-I-Studie bei adipösen Probanden zeigt, dass die schnelle Wirkung von Insulinglulisin erhalten bleibt. Die Zeit, in der 20% der Gesamt-AUC (Fläche unter der Kurve) erreicht wurde, und die AUC (0 bis 2 Stunden), welche die frühe blutzuckersenkende Wirkung darstellt, betrugen in dieser Studie 114 Minuten bzw. 427 mg/kg für Insulinglulisin, 121 Minuten bzw. 354 mg/kg für Insulinlispro sowie 150 Minuten bzw. 197 mg/kg für humanes Normalinsulin (siehe Abbildung 2).

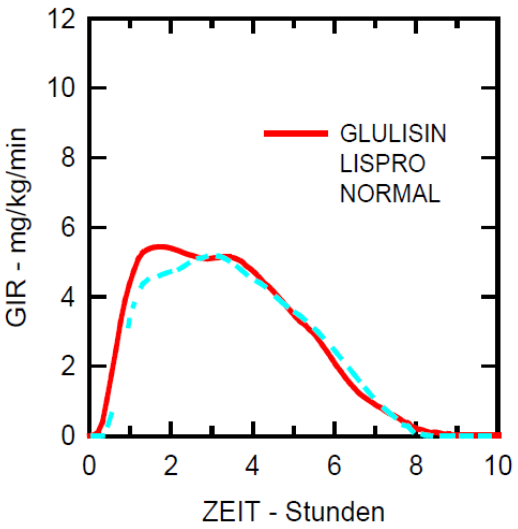


Abbildung 2: Glucoseinfusionsraten (GIR) nach subkutaner Injektion von 0,3 Einheiten/kg Insulinglulisin (GLULISIN) oder Insulinlispro (LISPRO) oder humanem Normalinsulin (NORMAL) bei einer adipösen Probandengruppe.

Eine weitere mit Insulinglulisin und Insulinlispro durchgeführte Phase-I-Studie bei 80 nicht diabetischen Probanden mit breit gestreuten Body-Mass-Indizes (18 − 46 kg/m^2) zeigte, dass die schnelle Wirkung von Insulinglulisin über einen weiten Bereich von Body-Mass-Indizes (BMI) erhalten bleibt, während die blutzuckersenkende Wirkung insgesamt bei zunehmender Adipositas abnimmt.

Die durchschnittliche Gesamt-GIR-AUC zwischen 0 bis 1 Stunde betrug 102±75 mg/kg bzw. 158±100 mg/kg mit 0,2 bzw. 0,4 Einheiten/kg Insulinglulisin sowie 83,1±72,8 mg/kg bzw. 112,3±70,8 mg/kg mit 0,2 bzw. 0,4 Einheiten/kg Insulinlispro.

Eine Phase-I-Studie bei 18 adipösen Probanden mit Typ-2-Diabetes mellitus (BMI zwischen 35 und 40 kg/m^2 mit Insulinglulisin und Insulinlispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] hat gezeigt, dass Insulinglulisin die täglichen postprandialen Blutzuckerspitzen wirksam senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Typ-1-Diabetes mellitus – Erwachsene

Im Rahmen einer 26-wöchigen klinischen Phase-III-Studie wurde Insulinglulisin mit Insulinlispro, die beide kurz (0 − 15 Minuten) vor einer Mahlzeit subkutan injiziert wurden, bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus, welche Insulin glargin als Basalinsulin verwendeten, verglichen. Insulinglulisin war hinsichtlich der glykämischen Kontrolle vergleichbar mit Insulinlispro, was sich in der Veränderung von glykosyliertem Hämoglobin (gemessen als HbA_{1c}-Wert) vom Baseline-Wert bis zum Endpunkt widerspiegelte. Es wurden vergleichbare, von den Patienten selbst kontrollierte Blutzuckerwerte beobachtet. Im Gegensatz zu Insulinlispro war bei Insulinglulisin keine Erhöhung der Basalinsulin-Dosis erforderlich.

Eine klinische Phase-III-Studie über 12 Wochen, die mit Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus durchgeführt wurde, die Insulin glargin als basale Therapie erhielten, weist darauf hin, dass bei einer Gabe von Insulinglulisin unmittelbar nach einer Mahlzeit eine Wirksamkeit erreicht wird, die mit der Gabe von Insulinglulisin unmittelbar vor einer Mahlzeit (0 bis 15 Minuten) vergleichbar ist oder mit Normalinsulin (30 bis 45 Minuten) vor einer Mahlzeit.

In der Per-Protokoll-Population wurde in der Gruppe, die mit Insulinglulisin vor der Mahlzeit behandelt wurde, eine signifikant höhere Absenkung des HbA_{1c}-Wertes beobachtet als in jener, die Normalinsulin erhielt.

Typ-1-Diabetes mellitus – Kinder

Im Rahmen einer 26-wöchigen klinischen Phase-III-Studie wurde Insulinglulisin mit Insulinlispro, die beide kurz (0 − 15 Minuten) vor einer Mahlzeit subkutan injiziert wurden, bei Kindern (4 − 5 Jahre: n=9, 6 − 7 Jahre: n=32 und 8 − 11 Jahre: n=149) und Jugendlichen (12 − 17 Jahre: n=382) mit Typ-1-Diabetes mellitus, welche Insulin glargin oder NPH-Insulin als Basalinsulin verwendeten, verglichen. Insulinglulisin war hinsichtlich der glykämischen Kontrolle vergleichbar mit Insulinlispro, was sich in der Änderung der Konzentration des glykosylierten Hämoglobins (GHb gemessen als HbA_{1c}-Wert) vom Baseline-Wert bis zum Endpunkt und in den selbst kontrollierten Blutzuckerwerten widerspiegelte.

Es liegen keine hinreichenden klinischen Informationen zur Anwendung von Apidra bei Kindern unter 6 Jahren vor.

Typ-2-Diabetes mellitus - Erwachsene

In einer klinischen Phase-III-Studie über 26 Wochen, an die sich eine Verlängerungsstudie zur

Unbedenklichkeit über 26 Wochen anschloss, wurde subkutan injiziertes Insulinglulisin (0 − 15 Minuten vor einer Mahlzeit) mit normalem Humaninsulin (30 − 45 Minuten vor einer Mahlzeit) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verglichen, die zusätzlich NPH-Insulin als Basalinsulin anwendeten. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Patienten betrug 34,55 kg/m^2. In Bezug auf die Veränderung von glykosyliertem Hämoglobin (gemessen als HbA_{1c}-Wert) zwischen Baseline-Wert und Endpunkt nach 6 Monaten (-0,46% für Insulinglulisin und -0,30% für normales Humaninsulin, p=0,0029) und zwischen Baseline-Wert und Endpunkt nach 12 Monaten (-0,23% für Insulinglulisin und -0,13% für normales Humaninsulin, Unterschied nicht signifikant) waren Insulinglulisin und normales Humaninsulin vergleichbar. Im Rahmen dieser Studie mischte die Mehrheit der Patienten (79%) ihr schnell wirksames Insulin unmittelbar vor der Injektion mit NPH-Insulin und 58% der Patienten verwendeten zum Zeitpunkt der Randomisierung orale blutzuckersenkende Arzneimittel. Sie wurden angewiesen, diese in der gleichen Dosierung beizubehalten.

Rasse und Geschlecht

In kontrollierten klinischen Studien mit Erwachsenen zeigten Untergruppenanalysen, die auf Rasse und Geschlecht basierten, keine Unterschiede im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit von Insulinglulisin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Austausch der im Humaninsulin in Position B_3 vorhandenen Aminosäure Asparagin durch Lysin sowie jener von Lysin in Position B29 durch Glutaminsäure führt bei Insulinglulisin eine schnellere Resorption herbei.

In einer Studie mit 18 männlichen Personen im Alter von 21 bis 50 Jahren mit Typ-1-Diabetes mellitus zeigte Insulinglulisin im Dosisbereich von 0,075 bis 0,4 Einheiten/kg eine zur Dosis proportionale Initial-, Maximal- und Gesamtverfügbarkeit.

Resorption und Bioverfügbarkeit

Die pharmakokinetischen Wirkprofile bei gesunden Freiwilligen und Diabetespatienten (Typ 1 oder Typ 2) zeigten im Vergleich zu normalem Humaninsulin, dass die Resorption von Insulinglulisin etwa doppelt so schnell erfolgte und die Spitzenkonzentration etwa doppelt so hoch lag.

In einer Studie mit Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus betrug nach subkutaner Applikation von 0,15 Einheiten/kg bei Insulinglulisin der t_{max}-Wert 55 Minuten und der C_{max}–Wert 82 ± 1,3 µEinheiten/ml, verglichen mit einem t_{max}–Wert von 82 Minuten und einem C_{max}–Wert von 46 ± 1,3 µEinheiten/ml bei humanem Normalinsulin. Die durchschnittliche Verweilzeit von Insulinglulisin war kürzer (98 Minuten) als bei humanem Normalinsulin (161 Minuten) (siehe Abbildung 3).

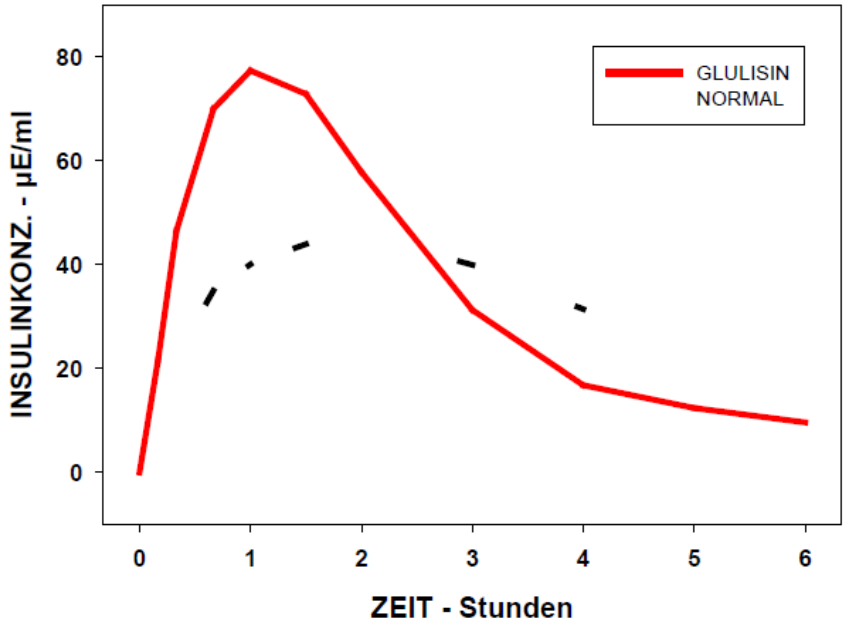


Abbildung 3: Pharmakokinetisches Profil von Insulinglulisin und humanem Normalinsulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nach einer Dosis von 0,15 Einheiten/kg.

In einer Studie mit Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus betrug der C_{max}-Wert nach subkutaner Applikation von 0,2 Einheiten/kg Insulinglulisin 91 µEinheiten/ml mit einem Quartilsabstand zwischen 78 und 104 µEinheiten/ml.

Die Konzentrations-Zeit-Profile waren ähnlich, wenn Insulinglulisin subkutan im Bereich der

Bauchdecke, des Deltamuskels oder des Oberschenkels injiziert wurde, wobei nach einer Applikation im Bereich der Bauchdecke die Resorption etwas rascher erfolgte als nach einer Applikation im Bereich des Oberschenkels. Die Resorption aus dem Deltamuskel lag zwischen diesen beiden Werten (siehe Abschnitt 4.2). Die absolute Bioverfügbarkeit (70%) von Insulinglulisin war mit einer geringen intraindividuellen Variabilität (11% VK) bei den jeweiligen Injektionsstellen ähnlich. Die intravenöse Verabreichung von Insulinglulisin als Bolus führte im Vergleich zur subkutanen Injektion zu höherer systemischer Exposition mit einem etwa 40-fach höheren C_{max}-Wert.

Adipositas

Eine weitere mit Insulinglulisin und Insulinlispro durchgeführte Phase-I-Studie bei 80 nicht diabetischen Probanden mit breit gestreuten Body-Mass-Indizes (18 − 46 kg/m^2) zeigte, dass die schnelle Resorption und die Gesamt-AUC über einen weiten Bereich von Body-Mass-Indizes allgemein erhalten bleiben.

Mit Insulinglulisin wurden 10% der Gesamt-AUC etwa 5 bis 6 Minuten früher erreicht.

Verteilung und Ausscheidung

Die Verteilung und Ausscheidung nach intravenöser Gabe von Insulinglulisin und humanem Normalinsulin sind mit einem Distributionsvolumen von 13 l bzw. 22 l und Halbwertszeiten von 13 bzw. 18 Minuten vergleichbar.

Mit einer scheinbaren Halbwertszeit von 42 Minuten wird Insulinglulisin nach subkutaner Applikation schneller ausgeschieden als humanes Normalinsulin mit 86 Minuten. In einer studienübergreifenden Analyse von Insulinglulisin, die sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit einem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus umfasste, bewegte sich die scheinbare Halbwertszeit zwischen 37 und 75 Minuten (Quartilsabstand).

Insulinglulisin hat eine geringe Plasmaproteinbindung, ähnlich wie Humaninsulin.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer klinischen Studie, die mit nicht diabetischen Patienten durchgeführt wurde und einen breiten Bereich der Nierenfunktion abdeckte (Cr_{Cl} >80 ml/Minute, 30 bis 50 ml/ Minute, <30 ml/Minute), blieben die schnell wirkenden Eigenschaften von Insulinglulisin im Allgemeinen erhalten. Allerdings kann der Insulinbedarf beim Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion vermindert sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion sind die pharmakokinetischen Eigenschaften nicht untersucht worden.

Ältere Patienten

Es liegen nur sehr begrenzte pharmakokinetische Daten zu älteren Patienten mit Diabetes mellitus vor.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulinglulisin wurden bei Kindern (7 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 − 16 Jahre) mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht. Insulinglulisin wurde in beiden Altersgruppen mit t_{max}- und C_{max}-Werten, die ähnlich wie bei Erwachsenen waren, rasch resorbiert (siehe Abschnitt 4.2). Wurde Insulinglulisin unmittelbar vor einer Testmahlzeit gegeben, wurde wie bei Erwachsenen eine bessere postprandiale Kontrolle als mit humanem Normalinsulin erreicht (siehe Abschnitt 5.1). Die Glucose-Exkursion (AUC_{0-6h}) betrug 641 mg·h·dl^{-1} bei Insulinglulisin und 801 mg·h·dl^{-1} bei humanem Normalinsulin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten haben neben den bekannten, mit der blutzuckersenkenden pharmakodynamischen Wirkung (Hypoglykämie) im Zusammenhang stehenden Ergebnissen keine weiteren Hinweise auf eine Toxizität ergeben, die von jenen von humanem Normalinsulin abweichen oder von klinischer Relevanz für den Menschen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metacresol (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Trometamol, Polysorbat 20, Salzsäure 36%, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit humanem NPH-Insulin, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach der ersten Verwendung des Pens

Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 25 °C, vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt, aufbewahrt werden.

In Gebrauch befindliche Pens nicht im Kühlschrank aufbewahren.
Die Pen-Kappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Noch nicht verwendete Pens

Im Kühlschrank lagern (2 ºC − 8 ºC).
Nicht einfrieren. Legen Sie Apidra nicht in die Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements.
Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwendete Pens

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (farbloses Glas, Typ I) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit eingesetztem Stopfen (Brombutylgummi). Die Patrone ist fest verbunden mit einem Fertigpen.
Es gibt Packungen mit 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 und 10 Pens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

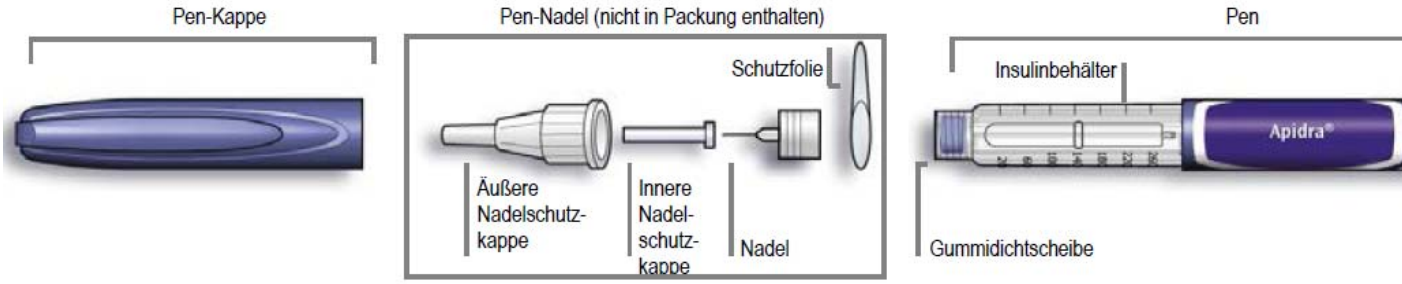
Vor dem ersten Gebrauch muss der Pen 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
Die Patrone vor Gebrauch genau prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und farblos ist, keine sichtbaren Partikel enthält und von wasserähnlicher Konsistenz ist. Da Apidra eine Lösung ist, ist ein Resuspendieren vor Gebrauch nicht erforderlich.
Leere Pens dürfen nicht wieder verwendet werden und müssen vorschriftsgemäß entsorgt werden.
Um jede Art von Kontamination zu vermeiden, darf ein Fertigpen nur von einem einzigen Patienten benutzt werden.
Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulinglulisin und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Mischen mit Insulinen

Bei Mischung mit einem humanen NPH-Insulin muss Apidra zuerst in die Spritze aufgezogen werden.
Die Injektion ist unmittelbar nach dem Mischen vorzunehmen, da keine Daten in Bezug auf Mischungen verfügbar sind, die längere Zeit vor der Injektion hergestellt wurden.

Handhabung des Pens

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage vor der Anwendung von SoloStar sorgfältig gelesen werden müssen.



Wichtige Informationen zur Handhabung von SoloStar:

- Vor jedem Gebrauch muss sorgfältig eine neue Nadel befestigt und ein Sicherheitstest durchgeführt werden. Es darf keine Dosis eingestellt werden und/oder der Injektionsknopf darf nicht gedrückt werden, ohne dass eine Nadel befestigt ist. Verwenden Sie nur Nadeln, die für So- loStar geeignet sind.
- Vorsicht ist geboten, um versehentliche Verletzungen durch die Nadel und die Übertragung von Infektionen zu vermeiden.
- SoloStar darf nie verwendet werden, wenn er beschädigt ist oder wenn der Patient nicht sicher ist, dass er richtig funktioniert.
- Für den Fall eines Verlustes oder einer Beschädigung muss der Patient stets einen SoloStar als Ersatz bereithalten.

Aufbewahrungshinweise

Für Hinweise zur Aufbewahrung von SoloStar lesen Sie bitte Abschnitt 6.4 dieser Fachinformation.
Wenn SoloStar im Kühlschrank gelagert wurde, sollte er 1 bis 2 Stunden vor der Injektion herausgenommen werden, damit er sich auf Raumtemperatur erwärmen kann. Kaltes Insulin zu

spritzen ist schmerzhafter.
Gebrauchte SoloStar müssen entsprechend den örtlichen Bestimmungen entsorgt werden.

Pflege

SoloStar muss vor Staub und Schmutz geschützt werden.
Die Außenseite des SoloStar kann mit einem feuchten Tuch abgewischt werden.
Der Pen darf nicht durchnässt, gewaschen oder geölt werden, da er dadurch beschädigt werden kann.
SoloStar wurde für eine genaue und sichere Funktion konstruiert. Er sollte mit Sorgfalt behandelt werden. Der Patient sollte Situationen vermeiden, in denen SoloStar beschädigt werden könnte. Wenn der Patient Sorge hat, dass der SoloStar beschädigt sein könnte, muss er einen neuen benutzen.

Schritt 1: Prüfen des Insulins

Anhand der Beschriftung des Pens muss sichergestellt werden, dass das richtige Insulin enthalten ist. Der Apidra SoloStar ist blau. Er hat einen dunkelblauen Injektionsknopf mit einem erhabenen Ring auf der Oberseite. Nach dem Entfernen der Pen-Kappe muss auch die Beschaffenheit des Insulins geprüft werden: Die Insulinlösung muss klar, farblos und wässrig sein und darf keine sichtbaren Partikel enthalten.

Schritt 2: Befestigen der Nadel

Es dürfen nur Nadeln verwendet werden, die für SoloStar geeignet sind.
Für jede Injektion muss eine neue sterile Nadel verwendet werden. Nach dem Entfernen der Pen-Kappe muss die Nadel sorgfältig und gerade am Pen befestigt werden.

Schritt 3: Sicherheitstest

Vor jeder Injektion muss der Sicherheitstest durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass Pen und Nadel einwandfrei funktionieren, und um Luftblasen zu entfernen.
Es muss eine Dosis von 2 Einheiten eingestellt werden.
Die äußere und die innere Nadelschutzkappe werden entfernt.
Während der Pen mit der Nadel nach oben gehalten wird, klopft man mit dem Finger leicht an den Insulinbehälter, damit eventuell vorhandene Luftblasen in Richtung Nadel steigen.
Dann wird der Injektionsknopf vollständig eingedrückt.
Wenn an der Nadelspitze Insulin austritt, dann funktionieren Pen und Nadel einwandfrei.
Tritt kein Insulin an der Nadelspitze aus, muss Schritt 3 wiederholt werden, bis Insulin an der Nadelspitze zu sehen ist.

Schritt 4: Einstellen der Dosis

Die Dosis kann in 1er-Schritten von 1 bis maximal 80 Einheiten eingestellt werden. Eine Dosis von mehr als 80 Einheiten muss durch zwei oder mehr Injektionen verabreicht werden.
Nach dem Sicherheitstest muss im Dosisfenster „0“ angezeigt werden. Anschließend kann die gewünschte Dosis eingestellt werden.

Schritt 5: Injizieren der Dosis

Die Patienten müssen vom medizinischen Fachpersonal über die geeignete Injektionstechnik informiert werden.
Die Nadel wird in die Haut gestochen.
Der Injektionsknopf muss vollständig eingedrückt werden. Er muss 10 Sekunden lang eingedrückt gehalten werden, bevor die Nadel herausgezogen wird. Dadurch wird sichergestellt, dass die gesamte Insulindosis injiziert wurde.

Schritt 6: Entfernen und Entsorgen der Nadel

Die Nadel wird nach jeder Injektion entfernt und entsorgt. Dies hilft Verunreinigungen und/oder Infektionen zu vermeiden sowie das Eindringen von Luft in den Insulinbehälter und das Auslaufen von Insulin. Nadeln dürfen nicht wieder verwendet werden.
Das Entfernen und Entsorgen der Nadel muss mit besonderer Vorsicht erfolgen. Entsprechende Sicherheitsempfehlungen müssen befolgt werden (z.B. das Aufstecken der Nadelschutzkappe mit einer Hand), um das Risiko einer versehentlichen Verletzung durch die Nadel und einer Übertragung von Infektionskrankheiten zu verringern.
Die Pen-Kappe wird wieder auf den Pen gesetzt.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/04/285/029-036

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. September 2004 / 20. August 2009

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.