



Analoghi Rapidi dell'insulina

NOTA TECNICA

Marco G. BARONI
Andrea GIACCARI
SID

Alberto DE MICHELI
Marco GALLO
AMD

Adriana FRANZESE
Stefano ZUCCHINI
SIEDP



La **Società Italiana di Diabetologia**, l'**Associazione Medici Diabetologi** e la **Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica** ritengono che non esistano evidenze scientifiche che dimostrino differenze significative in termini di meccanismo d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog® e Humalog®U200) e aspart (NovoRapid®), pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive.

Sono invece da segnalare differenze tra le insuline menzionate in termini di modalità di somministrazione e indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche. In particolare, dalle rispettive schede di Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)^[1,2,3], risultano le seguenti indicazioni e controindicazioni specifiche.

1. Uso per via endovenosa

Apidra®- L'insulina glulisina può essere somministrata per via endovenosa. Apidra® non deve essere miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer in quanto risultata incompatibile con queste soluzioni, né miscelata con altre insuline. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato. Insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.

Humalog®- L'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica, per esempio mediante bolo o tramite un dispositivo per infusione. I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore. Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile non va usata per via endovenosa.

NovoRapid®- Quando si impiega la via venosa, i sistemi di infusione composti da insulina NovoRapid 100 UI/ml aggiunta a soluzione fisiologica 0.9%, oppure glucosio 5% o 10%, a concentrazioni finali di insulina da 0.005UI/ml a 1.0 UI/ml, contenuti in sacche di propilene, sono stabili per 24 ore a temperatura ambiente.

2. Uso in pazienti con insufficienza epatica

Apidra® - Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica.

Humalog® e Humalog® 200 unità/ml - La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità epatica. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

NovoRapid® - In soggetti con disfunzione epatica moderata e grave la velocità di assorbimento dallo strato sottocutaneo risulta diminuita (da 50 fino a 85 minuti) e più variabile rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

3. Uso in pazienti con insufficienza renale

Apidra® - Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale.

Humalog® - La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale. Insulina lispro mantiene un più rapido assorbimento in confronto alla insulina umana in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con diabete di tipo 2 e ridotta funzione renale, le differenze farmacocinetiche tra insulina lispro e insulina umana solubile sono mantenute e si dimostrano indipendenti dalla funzione renale.

NovoRapid® - Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina aspart sono generalmente mantenute in pazienti con insufficienza renale. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina sui principali parametri di farmacocinetica dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave sono limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.

4. Uso in gravidanza e allattamento

Apidra® - Vi sono dati limitati (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza. Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano materno ma di solito l'insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale.

Humalog® e Humalog® 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile (nuova formulazione bioequivalente a Humalog®) – I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

NovoRapid® - L'insulina aspart può essere utilizzata durante la gravidanza. Dati da 2 trials clinici controllati non indicano effetti avversi dell'insulina aspart sulla gravidanza e sul feto/neonato in confronto all'insulina solubile umana. Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid® durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino.

5. Uso in popolazioni pediatriche

Apidra® - Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra® in bambini al di sotto di 6 anni. Dai 7 anni in poi, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta.

Humalog® - Studi clinici sono stati condotti in bambini (2-11 anni) e adolescenti (9-19 anni). In tali popolazioni le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina lispro sono simili a quelle della popolazione adulta. Non vi sono informazioni riguardanti l'uso di Humalog® 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in popolazioni pediatriche.

NovoRapid® - Sono ora disponibili dati di utilizzo anche in soggetti di 1-2 anni, e l'EMA ha approvato l'indicazione anche in questa fascia di età. Oltre i due anni di età le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono simili a quelle della popolazione adulta.

6. Caratteristiche farmacologiche

Dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica esistono alcune evidenze secondo le quali l'insulina glulisina è caratterizzata, rispetto a lispro e aspart, da un'insorgenza di effetto leggermente più rapido, con una riduzione del picco glicemico post-prandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione glicemica complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione [4-7]. Tale effetto, riferibile all'assenza di zinco nella formulazione dell'insulina glulisina (stabilizzata con polisorbato 2), sembra più evidente tra i soggetti obesi (BMI 30-40 kg/m²) [8] ma non è stato provato, mediante studi disegnati ad hoc – se questa differenza si traduca in un beneficio clinico dimostrabile. Dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica è stato dimostrato che Humalog 200 unità/ml è bioequivalente a Humalog® 100 unità/ml, con gli stessi tempi di raggiungimento della massima concentrazione dopo iniezione s.c.

7. Uso mediante penne da insulina

Apidra® - Attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili KlikSTAR e JuniorStar. Apidra® è presente anche in penna pre-riempita SoloStar. Le penne sono sovrapponibili a quelle prodotte per insulina glargine. La penna JuniorStar permette la somministrazione di Apidra con incrementi di dose di mezza unità. Non vengono prodotti aghi dedicati ma i dispositivi per la somministrazione di insulina glulisina sono compatibili con tutti gli aghi a passo universale, attualmente i più diffusi in commercio.

Humalog® - Attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili Humapen Savvio (che ha sostituito Humapen Luxura), Humapen Luxura HD e penna pre-riempita KwikPen. La penna Humapen Luxura HD è in grado di somministrare mezza unità, indispensabile per bambini o adulti insulino- sensibili (ad esempio per diabete secondario a pancreasectomia). Non vengono prodotti aghi dedicati. Humalog 200 unità/ml è disponibile solo in penna pre-riempita KwikPen ed è indicata solo in pazienti adulti che necessitano di dosi giornaliere maggiori di 20 unità di insulina ad azione rapida. Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile non può essere usata in un microinfusore per insulina.

NovoRapid® - Attualmente in commercio in cartucce (PenFill) per penne ricaricabili NovoPen Echo (con possibilità di somministrare mezza unità) e pre-riempite FlexPen. L'azienda produttrice, fornisce aghi NovoTwist e NovoFine (disponibili in lunghezze da 5, 6 e 8 mm) compatibili solo con sistemi iniettivi Novo.

8. Compatibilità tra diversi modelli di penne da insulina

Spesso i pazienti in terapia insulinica intensiva utilizzano anche una insulina basale (glargine, glargine U300, detemir e degludec) ovviamente distribuita in penne o cartucce simili alle penne disponibili per gli analoghi rapidi, ma non necessariamente dello stesso produttore dell'analogo rapido. Per quanto simili, le penne delle diverse aziende produttrici non sono perfettamente identiche ed occorre sempre verificare la compatibilità con aghi prodotti da altre aziende.

Indicazioni, limitazioni e avvertenze per l'uso dei singoli tipi di analogo rapido

- **Qualora l'analogo disponibile fosse Apidra®**
- Non può essere infuso in soluzione glucosata 5% o di Ringer.
- Le proprietà cinetiche non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica.
- Non vi è indicazione in bambini al di sotto dei 6 anni poiché sono disponibili dati limitati
- I dispositivi per la somministrazione di glulisina sono compatibili con tutti gli aghi universali
- Insulina glulisina per uso endovenoso è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.
- Per quanto riguarda la durata, il periodo di validità del prodotto dopo il primo uso è di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C.
- **Qualora l'analogo disponibile fosse Humalog®**
- Non esistono aghi dedicati prodotti dall'azienda, con caratteristiche peculiari.
- Per quanto riguarda la durata, il periodo di validità del prodotto dopo il primo uso è di 4 settimane a temperatura inferiore a 30°C.
- I dispositivi per infusione con insulina lispro sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore.
- *Qualora venisse utilizzata Humalog® 200 unità/ml KwikPen*, a causa della concentrazione raddoppiata a parità di volume, l'insulina non può essere utilizzata in infusione endovenosa o in microinfusori per insulina.
- **Qualora l'analogo prescelto fosse NovoRapid®**
- In pazienti con insufficienza epatica la velocità di assorbimento risulta diminuita.
- E' l'unico utilizzabile nella fascia d'età 1-2 anni.
- Gli aghi specificamente dedicati, previsti nella RCP, hanno un range di lunghezza limitato a 5-8 mm.
- Per l'uso endovenoso, le soluzioni contenenti NovoRapid in sacche per infusione in polipropilene sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore.
- Per quanto riguarda la durata, il periodo di validità del prodotto dopo il primo uso è di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

Conclusioni - In considerazione delle differenze precedentemente sottolineate, le schede di RCP degli analoghi rapidi dell'insulina sottolineano (nelle avvertenze speciali e precauzioni di impiego) che:

- il trasferimento di un paziente in terapia insulinica a un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico
- cambiamenti di concentrazione, marca, tipo, specie e/o metodo di produzione possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio e quindi di maggiori controlli dei profili glicemici, per evitare fasi di peggioramento del compenso.

I tre prodotti non possono quindi essere considerati pienamente sostituibili e l'identificazione del prodotto e dei dispositivi più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente è compito del clinico, il quale deve poter scegliere nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo.



Riferimenti bibliografici

1. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf (ultimo aggiornamento, 20/07/2017)
2. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf (ultimo aggiornamento, 05/04/2017)
3. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf (ultimo aggiornamento, 05/07/2017)
4. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Sep;14(9):780-8
5. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005 May;113(5):292-7.
6. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Sep;9(5):746-53.
7. Luzio S, Peter R, Dunseath GJ et al. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Feb;79(2):269-75
8. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Mar;13(3):251-7
9. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Mar;13(3):327-34.
10. Thalange N, Deeb L, Iotova V et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015 May;16(3):164-76.

✿ Edizione curata da Daniela Bruttomesso e Roberto Miccoli