

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



SULIQUA (PRODUKT ZŁOŻONY Z INSULINY GLARGINE I LIKSYSENATYDU) W LECZENIU DOROŚŁYCH PACJENTÓW Z NIEDOSTATECZNIE KONTROLOWANĄ CURZYCĄ TYPU 2

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29.03.2022 r.

W dniu 20 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.3.2022.ML.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja.....	9
2.2. Klasyfikacja.....	9
2.3. Epidemiologia	10
2.3.1. Wielkość populacji docelowej.....	12
2.4. Etiologia i patogenezę	13
2.5. Diagnostyka.....	13
2.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny choroby oraz powikłania	15
2.6.1. Powikłania ostre	16
2.6.2. Powikłania przewlekłe	17
2.7. Rokowanie.....	19
2.8. Leczenie i monitorowanie	19
2.8.1. Leczenie.....	19
2.8.2. Monitorowanie leczenia.....	25
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU T2DM.....	27
3.1.1. Cel terapeutyczny	28
3.1.2. Zalecenia dotyczące farmakoterapii T2DM	28
3.1.3. Podsumowanie zaleceń klinicznych.....	34
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	35
5. REKOMENDACJE FINANSOWE I STATUS REFUNDACYJNY IGLARLIXI W INNYCH KRAJACH EUROPEJSKICH	38
5.1. Rekomendacje finansowe	38
6. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	40
7. DOSTĘPNE DOWODY NAUKOWE DLA TERAPII IGLARLIXI	45
8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW	48
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	50
9.1. Populacja docelowa.....	50
9.2. Interwencja	51
9.3. Komparatory	51
9.4. Punkty końcowe	52

10. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I TECHNOLOGII OPCJONALNYCH	55
10.1. IGlarLixi (produkt Suliqua)	55
10.2. Insuliny ludzkie	62
10.3. Analogi insuliny	70
10.3.1. Szybkodziałające analogi insuliny (RAA)	70
10.3.2. Długodziałające analogi insuliny (LAA)	78
10.3.3. Mieszanki analogowe	82
10.4. Semaglutyd (produkt Ozempic)	101
10.5. Dulaglutyd (produkt Trulicity)	104
11. BIBLIOGRAFIA	109
12. SPIS TABEL	114
13. SPIS WYKRESÓW	115
14. SPIS RYSUNKÓW	116
ANEKS A. LEKI FINANSOWANE W TERAPII T2DM	117

Indeks skrótów

AACE/ACE	Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych (<i>American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology</i>)
ADA	Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
BI	Insulina bazalna (<i>Basal Insulin</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>Canadian Diabetes Association</i>)
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>)
DLG	Dulaglutyd
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań and Cukrzycą (<i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
GLP-1 RA	Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (<i>Glucagon-like peptide-1 Agonist Receptor</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
IDegLira	Trwałe połączenie zawierające insulinę degludec i liraglutyd
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
IGlar	Insulina glargine

IGlarLixi	Trwałe połączenie zawierające insulinę glargine i liksysenatyd
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (<i>Long-acting insulin analogues</i>)
Lira	Liraglutyd
Lixi	Liksyesenatyd
MET	Metoformina
MIX	Mieszanki insuliny (<i>Premixed insulin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>)
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy (<i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
OGTT	Doustny test obciążenia glukozą (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SEM	Semaglutyd
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (<i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SU	Pochodne sulfonilomocznika

- T2DM** Cukrzyca typu 2
(*Type 2 Diabetes Mellitus*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)
- ZHH** Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem preparatu Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu, IGlarLixi) w uzupełnieniu leczenia metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego;
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
3. prezentację aktualnej praktyki klinicznej w Polsce – wraz z finansowaniem;
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii IGlarLixi wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie;
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego terapii IGlarLixi w Polsce i na świecie;
6. przedstawienie dostępnych dowodów naukowych dla terapii IGlarLixi;
7. opis niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów z T2DM w Polsce;
8. wybór komparatorów dla terapii IGlarLixi w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2, T2DM, zwana również insulinoniezależną, wywołana jest względnym niedoborem insuliny, za który odpowiadają dwa zazwyczaj współistniejące czynniki – zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinooporność) oraz zaburzenie funkcji wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych. Rozwój T2DM uwarunkowany jest przez czynniki genetyczne i środowiskowe [1].

2.2. Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżnia się następujące typy cukrzycy:

- cukrzycę typu 1,
- cukrzycę typu 2 (T2DM),
- hybrydowe formy cukrzycy (powoli rozwijająca się cukrzyca o podłożu immunologicznym u dorosłych i T2DM podatna na ketozę),
- cukrzycę o znanej etiologii (np. cukrzyca monogenowa, cukrzyca związana z chorobą endokrynologiczną, cukrzyca indukowana lekami),
- cukrzycę ciążową (lub cukrzycę w ciąży),
- cukrzycę niesklasyfikowaną [2].

W klasyfikacji tej uwzględnia się zarówno czynniki etiologiczne, jak i dopuszcza się modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii [1].

Należy zauważyć, że coraz częściej zdarzają się nakładające się typy cukrzycy, czyli tzw. cukrzyca podwójna, a nawet potrójna [1].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, rozróżniamy natomiast następujące typy cukrzycy:

- E10 – cukrzyca insulinozależna;
- **E11 – cukrzyca insulinoniezależna (T2DM);**
- E12 – cukrzyca związana z niedożywieniem;
- E13 – inne określone postacie cukrzycy;
- E14 – cukrzyca nieokreślona [3].

2.3. Epidemiologia

Cukrzyca jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych na świecie. Jest to choroba społeczna, której chorobowość przekracza 1% i stale rośnie.

Według danych WHO, w 2014, roku na świecie żyło 422 mln chorych na cukrzycę. Dane *International Diabetes Federation* (IDF) wskazują, że w 2021 roku, było szacunkowo 537 mln chorych z cukrzycą w wieku 20–79 lat (z czego ponad połowa pozostaje niezdiagnozowana). Odpowiada to rozpowszechnieniu na poziomie 10,5% [4, 5]. Według IDF liczba zachorowań będzie systematycznie wzrastać i w 2030 roku może wynosić 643 mln, a w 2045 roku nawet 783 mln dorosłych osób. Zdecydowaną większość chorych na cukrzycę na świecie stanowią pacjenci z T2DM (~90%) [5].

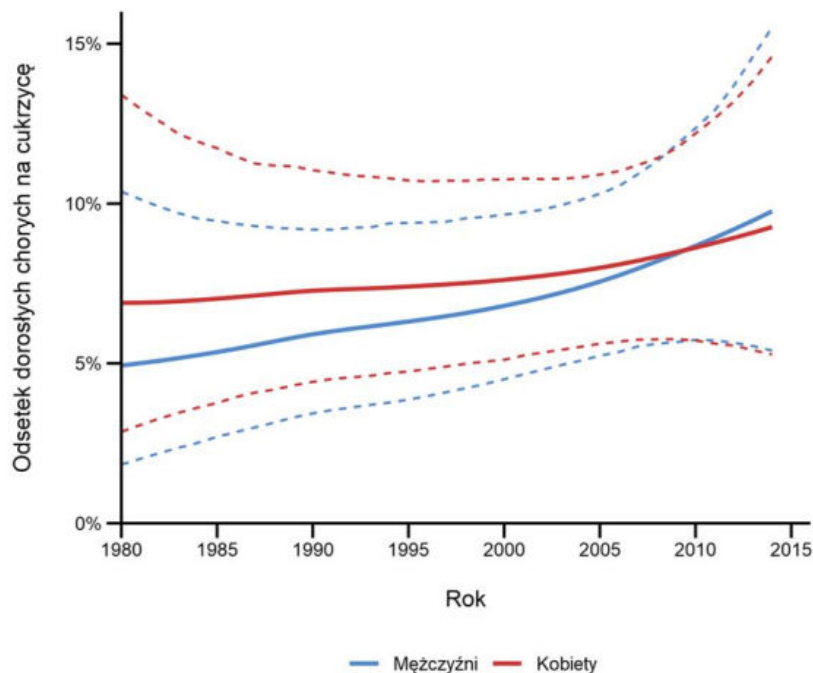
W Europie, wg IDF, szacunkowa liczba dorosłych osób z cukrzycą wynosi 61 mln (rozpowszechnienie 9,2%), zaś w Polsce 2,7 mln (rozpowszechnienie 9,4%). Liczbę zgonów spowodowanych cukrzycą na świecie szacuje się na 6,7 mln, w tym 1,1 mln w Europie oraz 5330 w Polsce [5].

Chorobowość na T2DM w Polsce szacuje się na 1,6–4,7% (doniesienia wskazują na wyższą chorobowość w populacji miejskiej), natomiast zapadalność na 200 / 100 000 osób na rok. T2DM diagnozuje się zwykle u osób powyżej 30 r.ż., natomiast zapadalność zwiększa się z wiekiem (do 75 r.ż., następnie maleje). Umieralność z powodu T2DM w Polsce szacuje się na 15 / 100 000 osób, przy czym 70% zgonów spowodowanych jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi [1].

Dane NCD-RisC wskazują, że w Polsce obserwuje się tendencję wzrostową liczby dorosłych osób chorych na cukrzycę. W 2014 roku w Polsce zareportowano 2,97 mln dorosłych osób z cukrzycą (pacjenci leczący się oraz osoby niezdiagnozowane), co stanowi 9,5% populacji polskiej. W latach 1980–2014 obserwowano wzrost zachorowań o 143% w przypadku mężczyzn oraz 66% w przypadku kobiet (Rysunek 1) [6].

Rysunek 1.

Odsetek dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę wśród dorosłych osób w Polsce z podziałem względem płci – oszacowanie (linia ciągła) i 95% CI (linia przerywana) – dane oszacowane przez NFZ na podstawie NCD-RisC [6]



Źródło: NFZ o zdrowiu. Cukrzyca [6]

Zgodnie z danymi z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na temat cukrzycy, w 2019 r. w Polsce było 3,0 mln dorosłych osób chorych na cukrzycę, co odpowiada 9,4% populacji dorosłych. Zaobserwowano wzrost liczby pacjentów z cukrzycą o 478 tys. (19,2%) w porównaniu z rokiem 2013 [6] (Tabela 1). W raporcie tym posłużono się pojęciem chorobowości rejestrowanej, rozumianej jako liczba pacjentów, którym w danym roku lub poprzedzających trzech lat udzielono co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem cukrzycy (E10-E14 wg klasyfikacji ICD-10) [6].

Tabela 1.

Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych o udzielonych świadczeniach (NFZ i GUS) [6]

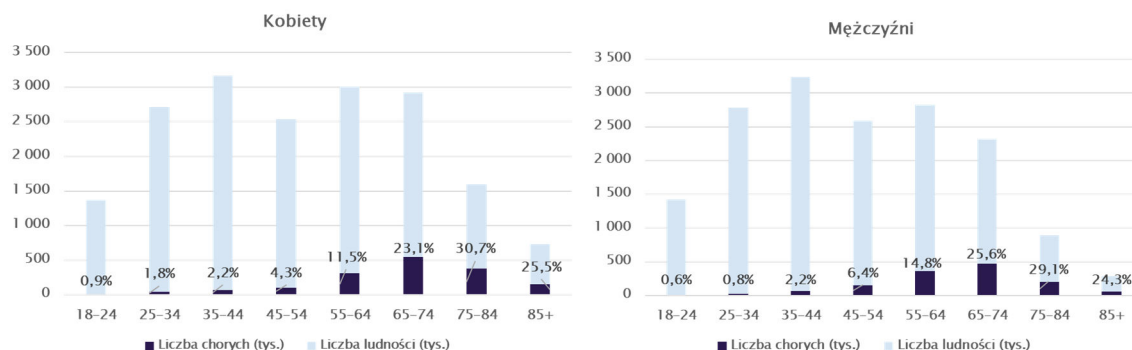
Rok	Liczba chorych (w tys.)			% populacji dorosłej	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych		
	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni		Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2013	2 485	1 397	1 088	7,9	77,6	83,6	71,1
2014	2 550	1 423	1 127	8,1	78,2	83,7	72,3
2015	2 613	1 446	1 167	8,3	78,9	83,8	73,5
2016	2 709	1 449	1 217	8,6	80,5	85,2	75,4
2017	2 794	1 532	1 262	8,9	81,9	86,4	77,0
2018	2 864	1 564	1 300	9,1	82,9	87,3	78,1
2019	2 964	1 614	1 350	9,4	94,3 ^a	98,2 ^a	90,0 ^a

a) dla roku 2019 podano surowy współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych

Największy odsetek chorych na cukrzycę w Polsce obserwuje się w grupie wiekowej 75–84 lat, który wynosi 30,7% dla kobiet oraz 29,1% dla mężczyzn (Rysunek 2) [6].

Rysunek 2.

Odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzycę w 2019 r. w Polsce, z podziałem wg płci i grupy wiekowej [6]



Źródło: NFZ o zdrowiu. Cukrzyca [6]

Od 2013 roku w Polsce raportuje się ponad 300 tys. nowych zachorowań na cukrzycę. Obserwuje się tendencję wzrostową – współczynnik zapadalności na 1000 dorosłych osób wynosił 9,6 w 2013 roku oraz 12,0 w roku 2019 (Tabela 2) [6].

Tabela 2.

Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych NFZ i GUS [6]

Rok	Zachorowalność (w tys.)			Współczynnik zapadalności na 1000 dorosłych osób		
	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2013	301,4	163,0	138,4	9,6	9,9	9,2
2014	326,0	176,2	149,8	10,3	10,7	10,0
2015	331,3	177,7	153,5	10,5	10,8	10,2
2016	341,4	184,2	157,2	10,8	11,2	10,4
2017	337,0	181,9	155,1	10,7	11,0	10,3
2018	442,6	184,0	158,6	10,9	11,2	10,6
2019	376,0	202,7	173,3	12,0	12,3	11,6

T2DM jest często nierozpoznana, a badania mające na celu określenie liczby nowo diagnozowanych przypadków są trudne do przeprowadzenia, w związku z czym dane na temat rzeczywistej zachorowalności są znacznie ograniczone [4].

2.3.1. Wielkość populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej została oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącą integralną część analiz HTA [7].

2.4. Etiologia i patogeneza

T2DM rozwija się na skutek narastającej oporności mięśni szkieletowych i wątroby na insulinę, co początkowo prowadzi do kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu przez komórki trzustki (hiperinsulinemia), a następnie do wyczerpania się ich możliwości wydzielniczych [8]. W konsekwencji poziom glukozy we krwi jest stale podwyższony, co prowadzi do uszkodzenia wielu narządów i tkanek [1].

Etiopatogeneza T2DM jest złożona. Rolę w jej powstaniu odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, a także różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność. Do tej pory nie ustalono genów odpowiedzialnych za rozwój T2DM. Stwierdzono jedynie, że za zachorowanie może odpowiadać dziedziczenie wielogenowe. Z kolei za zmniejszenie wrażliwości tkanek organizmu na insulinę (insulinooporność) odpowiada uwarunkowany genetycznie defekt receptora insulinowego oraz genów kodujących białka postreceptorowe [1].

Do czynników środowiskowych predysponujących do rozwoju T2DM należą przede wszystkim otyłość (zwłaszcza typu wisceralnego) i mała aktywność fizyczna. Ryzyko rozwoju T2DM zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR, ang. *waist-hip ratio*). Ponadto, u osób otyłych, w związku z nadprodukcją wolnych kwasów tłuszczowych przez trzewną tkankę tłuszczową, hamowany jest metabolizm glukozy, co skutkuje kompensacyjnym wydzielaniem insuliny przez komórki β . To z kolei doprowadza do wyczerpania rezerw komórek β i załamania metabolizmu glukozy [1].

2.5. Diagnostyka

Cukrzyca w wielu przypadkach może przebiegać bezobjawowo, dlatego stosuje się tzw. „czynne poszukiwanie” cukrzycy. Badania przesiewowe (glikemię na czczo lub doustny test obciążenia glukozą (OGTT, ang. *Oral Glucose Tolerance Test*) powinno wykonywać się raz do roku w przypadku pacjentów z grup podwyższonego ryzyka (bez względu na wiek) oraz co 3 lata w przypadku osób w wieku ≥ 45 r.ż. [1, 9]. Do pacjentów z grup wysokiego ryzyka zaliczamy:

- osoby z nadwagą lub otyłością (BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód talii >80 cm dla kobiet lub >94 cm dla mężczyzn);
- osoby z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy (cukrzyca występująca u rodziców lub rodzeństwa);
- brak aktywności fizycznej;
- członkowie społeczności lub grup etnicznych charakteryzujących się zwiększonym odsetkiem zachorowań na cukrzycę;
- osoby ze stanem przedcukrzycowym w wywiadzie;
- kobiety, u których wystąpiła cukrzyca ciążowa;
- niemowlęta z urodzeniową masą ciała >4 kg;

- osoby z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mmHg);
- osoby z dyslipidemią (HDL < 40 mg/dl i/lub triglicerydy > 150 mg/dl);
- kobiety z zespołem policystycznych jajników;
- osoby z chorobami układu krążenia [1, 9].

W diagnostyce cukrzycy wykorzystuje się badania laboratoryjne oraz badania czynnościowe (Tabela 3). Preferowaną metodą pomiaru glikemii jest jej oznaczenie w osoczu krwi żyłnej. Badanie OGTT jest wykonywane, jeśli wynik jednokrotnego pomiaru glikemii wyniesie 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) oraz w sytuacji uzasadnionego podejrzenia nieprawidłowej tolerancji glukozy przy glikemii $< 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) [1].

Tabela 3.
Badania laboratoryjne i czynnościowe wykonywane w celu rozpoznania/kontroli cukrzycy [1]

Badanie	Wyjaśnienie
Badania laboratoryjne	
Glikemia	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej (wartości w normie: 4,0–5,5 mmol/l; 72–99 mg/dl) służy do rozpoznania cukrzycy, natomiast stężenie glukozy z pełnej krwi włośniczkowej (oznaczane za pomocą glukometru) – do monitorowania leczenia cukrzycy.
Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c)	Służy do oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy, odzwierciedla średnią glikemię w ciągu 3 mies. przed oznaczeniem. W interpretacji należy uwzględnić inne stany wpływające na wynik tego badania (np. hemoglobinopatie, niedokrwistości, stan po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych itp.).
Stężenie fruktozaminy	Odzwierciedla średnią glikemię w ciągu ostatnich 3 tyg. Badanie wykorzystuje się rzadko, np. w przypadku gdy odsetek HbA1c jest niewiarygodny.
Glukoza w moczu	Oznacza się za pomocą testu paskowego. Stwierdzenie glukozurii stanowi wskazanie do oznaczenia glikemii.
Przeciwciała przeciw wyspowe	Służy do potwierdzenia autoimmunologicznej etiologii cukrzycy
Stężenie peptydu C w surowicy	Odpowiada stężeniu endogennej insuliny. Jest zwiększone w początkowej fazie T2DM, gdy dominuje insulinoporność i zwiększa się wydzielanie insuliny, natomiast zmniejszone po wyczerpaniu rezerw wydzielniczych komórek β .
Ciała ketonowe	Występowanie w moczu lub ich zwiększone stężenie w surowicy świadczą o ketozie lub kwasicy ketonowej w cukrzycy niewyrównanej metabolicznie.
Stężenie kwasu mlekowego w surowicy	Zwiększone w kwasicy mlekowej
Badania czynnościowe	
Doustny test tolerancji glukozy (OGTT, ang. oral glucose tolerance test)	Wykonuje się 8–14h po ostatnim posiłku, u pacjenta wypoczętego i po przespanej nocy, po 3 dniach spożywania przeciętnej diety o normalnej zawartości węglowodanów. Oznacza się glikemię na czczo i po upływie 120 min. od wypicia roztworu 75 g glukozy. Prawidłowe stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej po 120 min wynosi $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dl).
Test z glukagonem	Służy do oceny rezerwy wydzielniczej komórek β trzustki. W praktyce jest bardzo rzadko wykonywany, czasami stosuje się go w różnicowaniu cukrzycy typu 1 i 2.
Ocena wrażliwości na insulinę metodą HOMA	Wskaźnik insulinoporności, pomiar (insulinemia i glikemia na czczo) należy wykonać 3–4 krotnie i określić wartość średnią.

Główne testy diagnostyczne wykorzystywane w Polsce w celu rozpoznania cukrzycy.

Cukrzycę rozpoznaje się w 4 przypadkach:

1. przygodna glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) i typowe objawy hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie);
2. przygodna glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) bez typowych objawów hiperglikemii i jednokrotnie (innego dnia) glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl);
3. 2-krotnie (oznaczona w innych dniach) glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl);
4. glikemia w 120. min OGTT $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl). Według wytycznych ADA, jeśli nie występują jednoznaczne objawy hiperglikemii, należy potwierdzić wynik – można ponownie oznaczyć glikemię z tej samej próbki krwi albo przeprowadzić OGTT innego dnia [1].

Od 2010 r. w zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, ang. *American Diabetes Association*) w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się także oznaczenie HbA1c, jednak pod warunkiem spełnienia standardów diagnostycznych (tj. pomiar metodą HPLC). Rozpoznanie cukrzycy następuje, gdy HbA1c $> 6,5\%$ [1].

Kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [9]

Oznaczenie	Glikemia przygodna	Glikemia na czczo ^a	Glikemia 2h po OGTT	HbA1c
Norma	X	3,3–5,5 mmol/l (70–99 mg/dl)	<7,8 mmol/l (<140 mg/dl)	$\leq 6\%$ (42 mmol/mol)
Nieprawidłowa glikemia na czczo (IGF)	X	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)	x	-
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	X	x	7,8–11,1 mmol/l (140–199 mg/dl)	-
Cukrzyca^b	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ^c	7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)

a) Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej;

b) Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, przy czym dla glikemii na czczo, do rozpoznania cukrzycy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy uwzględnieniu ewentualnych czynników niezwiązanych z wykorzystaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia);

c) Rozpoznanie cukrzycy, jeśli u chorego występują typowe objawy hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie, zmniejszenie masy ciała).

2.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny choroby oraz powikłania

T2DM rozpoczyna się zwykle okresem insulinooporności, której następstwem jest nadmierne kompensacyjne wydzielanie insuliny, które z jednej strony pozwala na utrzymanie prawidłowych wartości glikemii, z drugiej zaś sprzyja rozwojowi powikłań naczyniowych. W tym okresie u większości chorych stosuje się leki doustne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę oraz dietę i modyfikację stylu życia. W miarę trwania choroby rezerwy wydzielnicze trzustki ulegają wyczerpaniu, co w konsekwencji doprowadza do bezwzględnej niedoboru insuliny i konieczności stosowania leków pobudzających jej uwalnianie, a następnie do rozpoczęcia insulinoterapii [1].

Wspólną cechą wszystkich typów cukrzycy, w tym T2DM, jest utrzymująca się hiperglikemia, czyli podwyższony poziom glukozy we krwi. Manifestuje się on zazwyczaj poliurią, polidypsją, ogólnym osłabieniem, sennością, a czasem spadkiem masy ciała, kwasicą ketonową, większą skłonnością do zakażeń oraz gorszym gojeniem się ran. W przebiegu cukrzycy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej, dochodzi do rozwoju powikłań, które dzieli się na wczesne, zwane również ostrymi, oraz o charakterze przewlekłym [1].

2.6.1. Powikłania ostre

Utrzymywanie się znacznie podwyższonych wartości glikemii prowadzi w krótkim czasie do rozwoju ostrych powikłań cukrzycy. Wśród nich wyróżnia się:

- kwasicę i śpiączkę ketonową,
- zespół hiperglikemiczno-hipersomalny,
- kwasicę mleczanową,
- hipoglikemię polekową [1].

Do wystąpienia kwasicy i śpiączki ketonowej dochodzi w sytuacji nagłego i znacznego niedoboru insuliny. Cechą charakterystyczną są ciała ketonowe obecne w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. Skutkuje to hiperglikemią, utratą glukozy z moczem, diurezą osmotyczną, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi i kwasicą metaboliczną. Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH) przejawia się zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, a także dysfunkcjami przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej, których przyczyną jest nagły niedobór insuliny. ZHH dotyczy najczęściej osób z T2DM przy zachowanym resztkowy wydzielaniu insuliny. Przy ZHH dochodzi do hiperglikemii i odwodnienia, a osmolalność osocza wzrasta. Z kolei kwasica mleczanowa rozwija się przy beztlenowej przemianie glukozy. Stężenie kwasu mlekowego wynosi >5 mmol/l [1].

Ponadto, u chorych przyjmujących terapię hipoglikemizującą może dochodzić do wystąpienia epizodów hipoglikemii, co najczęściej jest spowodowane nieadekwatnym dawkowaniem leków. Hipoglikemia polekowa to stan zmniejszenia glikemii do wartości $<3,0$ mmol/l (55 mg/dl). Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, poty, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii. Epizody hipoglikemii mogą również wystąpić w wyniku okresowego zmniejszenia endogennego uwalniania glukozy lub zwiększonej insulinowrażliwości (np. po drastycznym obniżeniu masy ciała). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- umiarkowaną, kiedy chory wymaga pomocy drugiej osoby,
- ciężką, z utratą przytomności, wymagającą hospitalizacji [1].

Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych na dużej liczbie grupie chorych wykazały, iż ciężkie hipoglikemie nie tylko w znaczący sposób obniżają jakość życia pacjentów, lecz także zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym również

przedwczesnego zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu związanego z zaburzeniem rytmu serca [10, 11]. Również epizody o niższym nasileniu stanowią znaczący problem kliniczny. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii łagodnej i umiarkowanej u chorych przyjmujących terapię przeciwcukrzycową jest wysokie i waha się od 24% do 60% [12]. Zdarzenia te mogą wystąpić o dowolnej porze dnia zaburzając codzienne funkcjonowanie i zwiększając obawy przed wystąpieniem powtórnych epizodów. Wyniki obserwacji ponad dwóch tysięcy chorych na cukrzycę wskazują, iż wystąpienie epizodów nocnych hipoglikemii w szczególny sposób zwiększa niepokój pacjenta i stanowi czynnik ograniczający prawidłowe funkcjonowanie w sferze emocjonalnej i społecznej, odpowiednio u 65% i 44% chorych [12].

Epizody hipoglikemii stanowią bezpośrednią konsekwencję leczenia przeciwcukrzycowego, stąd obawa przed ich ponownym wystąpieniem stanowi istotny czynnik redukujący adherencję pacjentów w stosunku do zalecanej terapii, przez co ogranicza jej skuteczność i obniża prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanych celów terapeutycznych. Zaobserwowano, iż pacjenci doświadczający hipoglikemii wykazują tendencję do redukcji dawek insuliny przed snem w obawie przed wystąpieniem nocnych epizodów niedocukrzeń [13]. Ponadto, obawa przed występowaniem hipoglikemii jest jednym z czynników opóźniających w czasie rozpoczęcie intensywnej insulinoterapii, zarówno ze strony pacjenta jak i lekarza [14]. Właściwa kontrola glikemii u pacjenta wymaga więc kompromisu pomiędzy skutecznością terapii oraz jej bezpieczeństwem. W międzynarodowym badaniu ankietowym, 73% lekarzy pierwszego kontaktu oraz 79% diabetologów zadeklarowało stosowanie mniej agresywnych schematów leczenia o niższej skuteczności ze względu na obawy przed wystąpieniem hipoglikemii [15].

2.6.2. Powikłania przewlekłe

Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonej glikemii (nawet nieznacznie powyżej wartości prawidłowych) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy pod postacią schorzeń mikro- i makronaczyniowych. Zmiany mikronaczyniowe dotyczyć mogą praktycznie każdego narządu, ale z klinicznego punktu widzenia istotne są:

- retinopatia,
- nefropatia,
- neuropatia [16].

Retinopatia cukrzycowa to patologiczne zmiany w siatkówce oka spowodowane uszkodzeniem naczyń krwionośnych siatkówki, co w konsekwencji może prowadzić do utraty wzroku. Na rozwój retinopatii wpływają m.in. hiperglikemia (brak wyrównania metabolicznego cukrzycy) i nadciśnienie tętnicze, a także inne procesy, które prowadzą do rozwoju stresu oksydacyjnego i nadmiernej produkcji czynników wzrostowych. Wyróżnia się retinopatię nieproliferacyjną (z lub bez makulopatii), przedproliferacyjną oraz proliferacyjną (z lub bez powikłań). Wśród innych powikłań ocznych

w przebiegu cukrzycy wymienia się: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćmę oraz jaskrę wtórną, krwotoczną [1].

Przewlekła hiperglikemia prowadzi również do postępującego czynnościowego i strukturalnego uszkodzenia nerek – nefropatii cukrzycowej. Choroba ta występuje u 5–30% chorych na T2DM. Utrzymywanie się podwyższonego poziomu glikemii we krwi prowadzi do szeregu zmian hemodynamicznych (m.in. zwiększenie przesączania kłębuszkowego) i metabolicznych (nadmierne wytwarzanie i kumulacja zaawansowanych produktów glikacji białek, nagromadzenie sorbitolu i niedobór mioinozytolu). W następstwie zmian zachodzących w nerkach w wyniku hiperglikemii dochodzi do wzmożonego wytwarzania cytokin i innych mediatorów zapalenia, co z kolei prowadzi do zmian w błonie podstawnej kłębuszka, uszkodzenia podocytów, proliferacji komórek mezangium i powiększenia macierzy mezangium. Początkowo rezultatem zaburzeń jest zwiększenie przepuszczalności błony podstawnej i białkomocz, a następnie dochodzi do stwardnienia kłębuszków, włóknienia miąższu nerek czego konsekwencją jest rozwój ich niewydolności i konieczność wprowadzenia leczenia nerkozastępczego. Mikroalbuminuria (niewielkie ilości albuminy w moczu) jest pierwszym objawem cukrzycowego uszkodzenia nerek. Albuminurii często towarzyszy nadciśnienie tętnicze. Najczęstszą przyczyną zgonów osób z nefropatią cukrzycową są choroby układu sercowo-naczyniowego [17].

Neuropatia jest natomiast najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Objawy podmiotowe stwierdza się u 25% chorych na cukrzycę, w badaniu neurologicznym neuropatię obserwuje się u 50%, zaś a w badaniu neurofizjologicznym – u 90% pacjentów. Do zaburzenia czynności włókien nerwowych dochodzi na skutek czynników metabolicznych (hiperglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych. Ze względu na obraz kliniczny rozróżnia się przewlekłe polineuropatie czuciowo-ruchowe (występujące najczęściej, objawiające się m.in. parestezjami i dystezjami rąk i stop, bolesnymi kurczami mięśni i ostrymi napadami bólowymi, osłabieniem siły mięśniowej) oraz neuropatie autonomiczne (układu krążenia, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku, zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego) [1].

Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej, który może się również rozwinąć wskutek miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Powikłanie to charakteryzuje się zakażeniem, owrzodzeniem i/lub zniszczeniem tkanek głębokich stopy (w tym kości) oraz występowaniem zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania. Nieleczony lub źle leczony zespół stopy cukrzycowej wymaga częstych wizyt lekarskich, hospitalizacji, nierzadko prowadzi do amputacji kończyny [1].

Z kolei do powikłań o charakterze makronaczyniowym zaliczane są: choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych i nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z T2DM, u których wystąpiła mikroalbuminuria, są obciążeni wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Cukrzyca z powodu insulinooporności oraz dyslipidemii aterogennej przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka [1].

Inne przewlekłe powikłania cukrzycy to: zmiany skórne (np. zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa), stawowe (np., zespół ograniczonej ruchomości stawów), kostne (np. osteopenia i osteoporoza), psychologiczne i psychiczne [1].

2.7. Rokowanie

Na rokowanie T2DM mają wpływ przede wszystkim powikłania sercowo-naczyniowe, których ryzyko zwiększa się wraz ze wzrostem poziomu HbA1c [1]. W badaniach randomizowanych wykazano, że prawidłowa kontrola metaboliczna cukrzycy zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań. Wyniki badania UKPDS wskazują, że obniżenie HbA1c o 1 punkt procentowy powoduje zmniejszenie ryzyka zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, a także zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. W badaniu, u chorych z T2DM, w grupie z wyższymi wartościami HbA1c częściej występowały również powikłania mikronaczyniowe [16, 18].

Według szacunkowych danych WHO, w 2016 roku w Polsce z powodu cukrzycy zmarło 32 tys. osób, w tym 6 tys. z powodu hipo- lub hiperglikemii, natomiast kolejne 26 tys. z powodu powikłań cukrzycy, z czego 30% (ok. 8 tys.) pacjentów w wieku produkcyjnym [19].

2.8. Leczenie i monitorowanie

2.8.1. Leczenie

Według zaleceń PTD, celem terapeutycznym w leczeniu cukrzycy jest wyrównanie poziomu glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała do wartości docelowych. Sprzyja to zmniejszeniu ryzyka rozwoju zarówno wczesnych, jak i przewlekłych powikłań cukrzycy. Zaleca się indywidualizowanie intensywności leczenia hipoglikemizującego (wartości docelowe glikemii oraz czas ich osiągnięcia). Należy tutaj uwzględnić stopień ryzyka hipoglikemii, stopień edukacji pacjenta oraz stosunek korzyści i ryzyka uzyskania wartości docelowych. W szczególności w takich sytuacjach jak np. starszy wiek lub przy obecności zaawansowanych powikłań, wartości docelowe należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku miesięcy. U osób starszych, >70 roku życia, u których dodatkowo występują schorzenia współistniejące, kryteria wyrównania powinny być złagodzone do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta [9]. Nie należy zmniejszać glikemii gwałtownie, ze względu na wzrost ryzyka hipoglikemii oraz ryzyko przejściowej progresji powikłań mikroangiopatycznych (przede wszystkim retinopatii) [1].

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku metod jednocześnie. Ukierunkowane jest na wyrównanie poziomu glikemii za pomocą diety, modyfikacji stylu życia, doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD), nieinsulinowych leków podawanych podskórnymi (agonistów receptora GLP-1) oraz insuliny. Leczenie cukrzycy opiera się również na zwalczaniu czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, w tym przede wszystkim nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej, oraz na leczeniu powikłań cukrzycy. Terapia nefarmakologiczna jest równie istotna jak leczenie farmakologiczne, dlatego jest ona niezbędna na każdym etapie leczenia cukrzycy. Metody nefarmakologiczne polegają na wdrażaniu prozdrowotnego stylu życia, który obejmuje urozmaiconą dietę, regularne podejmowanie aktywności fizycznej, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, a także dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu [1].

LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE NIEINSULINOWE

Terapię farmakologiczną T2DM rozpoczyna się najczęściej od leków przeciwcukrzycowych nieinsulinowych. Leki te dzieli się, w zależności od wpływu na gospodarkę węglowodanową, na:

- zwiększające działanie insuliny;
- o działaniu obwodowym (Tabela 5) [1].

Większość leków z tej grupy podaje się w formie doustnej, wyjątek stanowią agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA), które w większości przypadków podaje się podskórnymi. W zależności od stopnia zaawansowania choroby (etapu leczenia) oraz indywidualnych potrzeb i celów terapeutycznych pacjenta leki te można stosować w monoterapii, terapii skojarzonej z innymi lekami z tej grupy (o odmiennym mechanizmie działania) lub, w przypadku niektórych z nich, w skojarzeniu z insulinami. Metformina (MET) stanowi lek pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego u większości pacjentów. Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać schorzenia towarzyszące, w szczególności powinien uwzględniać efekt sercowo-naczyniowy, wpływ na masę ciała oraz działanie nefroprotektoryjne. U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową powinno się stosować przede wszystkim leki z grupy GLP-1 RA lub SGLT-2. Leki z grupy agonistów GLP-1 wskazane są również w przypadku współistnienia otyłości [9].

Tabela 5.
Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe [1]

Grupa leków	Działanie	Substancja	Preparaty zarejestrowane w Polsce	Refundacja w Polsce
Zwiększające wydzielanie insuliny				
Pochodne sulfonilomocznika (SU)	Działają na komórki β trzustki – pobudzają komórki β wysp trzustkowych do zwiększonego wydzielania insuliny	gl klazyd	Diabrezide, Diazidan, Clazicon, Diagen, Diaprel MR, Gliclada, Gliclastad, Gliclazide Zentiva, Glukuron, Oziclide MR, Salson, Symazide MR,	TAK, w leczeniu cukrzycy
		gl kwidon	Glurenorm	NIE

Grupa leków	Działanie	Substancja	Preparaty zarejestrowane w Polsce	Refundacja w Polsce
		glimepiryd	Amaryl, Diaril, Glibetic, Glidamid, GlimeHexal, Glimepiride Aurovitas, Glimepiride Genoptim, Glimorion, Glitoprel, Pemidal, Symglic,	TAK, w leczeniu cukrzycy
		glipizyd	Gl benese GITS, Glipizide BP	TAK, w leczeniu cukrzycy
Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)	Działają na układ inkretynowy - hamując inaktywację endogennych inkretyn [GLP-1 i GIP], powodują zwiększenie ich stężeń we krwi, zwiększają wrażliwość komórek β na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny	alogliptyna	Vipidia	NIE
		linagliptyna	Trajenta	NIE
		saksagliptyna	Onglyza, Komboglyze ^a	NIE
		sitagliptyna	Januvia, Ristaben, Janumet ^a , Ristfor ^a	NIE
		wildagliptyna	Galvus, Eucreas ^a	NIE
Agoniści GLP-1	Aktywują receptor GLP-1, co zwiększa zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamują wydzielanie glukagonu, opóźniają opróżnianie żołądka, zmniejszają łaknienie i sprzyjają redukcji masy ciała	eksenatyd	Bydureon	NIE
		dulaglutyd (DLG)	Trulicity	TAK, w leczeniu T2DM po spełnieniu określonych kryteriów refundacyjnych (Rozdz. 4)
		liksysenatyd (Lixi)	Lyxumia	NIE
		liraglutyd (Lira)	Victoza, Saxenda	NIE
		semaglutyd (SEM)	Ozempic	TAK, w leczeniu T2DM po spełnieniu określonych kryteriów refundacyjnych (Rozdz. 4)
O działaniu obwodowym				
Pochodne biguanidu	Hamują wątrobową produkcję glukozy, nasilają beztlenową przemianę glukozy, zwiększa wrażliwość na insulinę, powodują zmniejszenie masy ciała, poprawę profilu lipidowego i obniżenie ciśnienia tętniczego	MET	Avamina, Avamina SR, Etform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metformin Vitabalans, Metifor, Siofor, Symformin XR	TAK, w leczeniu cukrzycy
Pochodne tiazolidynodionu	Zmniejszają insulinooporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby, i w konsekwencji zmniejszają stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi	pioglitazon	Pioglitazone Accord, Pioglitazone Bioton	NIE
SGLT-2	Ograniczają wchłanianie zwrotne	dapagliflozyna	Froxiga, Xigduo ^a , Qtern ^b	TAK, w leczeniu T2DM po spełnieniu

Grupa leków	Działanie	Substancja	Preparaty zarejestrowane w Polsce	Refundacja w Polsce
	glukozy w cewce bliższej nefronu i w ten sposób zwiększają wydalanie jej nadmiaru z moczem	empagliflozyna	Jardiance, Synjardy ^a	określonych kryteriów refundacyjnych (Rozdz. 4)
		kanagliflozyna	Invokana	
		ertugliflozyna	Steglatro, Segluromet ^a , Steglujan ^b	NIE
Inhibitory α-glukozydazy	Spowalnia trawienie węglowodanów przez powinowactwo do α -glukozydazy (powoduje prawie całkowite zablokowanie jej działania)	akarboza	Adeksa, Glucobay	TAK, w leczeniu cukrzycy

a) Preparat złożony z MET;

b) Preparat złożony z saksagliptyną.

INSULINY

Wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii u pacjentów z T2DM są:

- noworozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu leczenia i przerwania insulinoterapii) w przypadku, gdy stężenie glukozy we krwi ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
- nieskuteczność terapii nieinsulinowej (HbA1c przekraczające docelowe wartości) [1, 9].

Schematy terapeutyczne zawierające insulinę rozpoczyna się u pacjentów, u których stężenie glukozy jest niekontrolowane pomimo przyjmowania OAD (w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą GLP-1) oraz podjęcia prób wyeliminowania potencjalnie możliwych przyczyn hiperglikemii (w tym błędów żywieniowych, zbyt niskiej aktywności fizycznej, braku współpracy, infekcji, nieodpowiedniej dawki leków doustnych) [9].

Ponadto czasową insulinoterapię powinno się wdrożyć u chorych z dekompensacją cukrzycy spowodowaną przemijającymi przyczynami (zakażenie, uraz, terapia glikokortykosteroidami itp.); w przypadku zabiegu chirurgicznego, udaru mózgu, zabiegów przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej, u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lub innymi ostrymi schorzeniami wymagającymi hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej [9].

Insuliny dzieli się ze względu na budowę chemiczną na ludzką i analogi insuliny ludzkiej, natomiast ze względu na czas działania na insulinę posiłkową (szybko działające analogi insuliny i krótko działająca insulina ludzka), insulinę podstawową (tzw. bazową), która naśladuje podstawowe (międzyposiłkowe) wydzielanie insuliny endogennej oraz mieszanki insulinowe (Tabela 6). Insuliny ludzkie i ich analogi uzyskuje się dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu stosowanej insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia pacjenta oraz pory spożywania przez niego posiłków [1].

Tabela 6.
Insuliny ludzkie i ich analogi [1]

Rodzaje insulin i preparaty		Działanie		
		Początkowe	Maksymalne	Zakres
Analogi insuliny szybko działającej	Aspart (NovoRapid, Penfill)	10–20 min	1–3 h	3–5 h
	Fast aspart (Fiasp)	10 min	1–2 h	3–4 h
	Glulizynowa (Apidra, Apidra SoloStar)	10–20 min	1–2 h	3–5 h
	Lispro (Humalog, Insulin Lispro Sanofi, Liprolog, Liprolog KwikPen)	15 min	40–60 min	3–5 h
Insuliny krótko działające	Neutralna (Actrapid Penfil, Gensulin R, Humulin R, Insuman Rapid, Insuman Rapid SoloStar, Polhumin R)	30 min	1–3 h	6–8 h
Insuliny średnio długo działające	Izofanowa (NPH) (Gensulin N, Humulin N, Insulatard Penfill, Insuman Basalm Insuman Basal SoloStar, Polhumin N)	0,5–1,5 h	4–12 h	18–20 h
Analogi insuliny długo działające (LAA)	Detemir (Lebemir)	1,5–2 h	3 (4)–14h	≤24 h
	Glargine (IGlar) (Abasaglar, Lantus, Lantus SoloStar, Semglee, Toujeo)	1,5–2 h	bezszczytowa	24 h
	Degludec (IDeg) (Tresiba FlexTouch, Tresiba Penfill)	-	bezszczytowa	48–72 h

Tabela 7.
Mieszanki insulinowe [1]

Rodzaje insulin wchodzących w skład mieszanki	Zawartość insulin szybko lub krótko działającej
Insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (analog insuliny)	30%, 50%
Insulina aspart z insuliną degludec	30%
Insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (analog insuliny)	25%, 50%
Insulina dwufazowa, ludzka	10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%

W leczeniu T2DM insulinoterapię rozpoczyna się zwykle od insuliny bazalnej (BI), początkowo w 1 wstrzyknięciu, którą dodaje się do leków doustnych. BI zapewniają stały poziom insuliny między posiłkami – charakteryzują się powolnym wchłanianiem z miejsca wstrzyknięcia i długim czasem działania. W miarę progresji choroby konieczna jest dalsza intensyfikacja leczenia polegająca na stopniowym zwiększaniu częstości podań insuliny w ≥ 2 dawkach dziennie. Na tym etapie można zastosować mieszankę insulinową lub dodać do stosowanej BI 1–3 wstrzyknięcia insuliny krótko działającej albo szybko działającego analogu [1].

Obecnie, we wszystkich modelach terapii, w skojarzeniu z insuliną w T2DM zaleca się stosowanie MET, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania. W zależności od wzajemnej kombinacji poszczególnych typów insulin wyróżnia się następujące schematy / modele leczenia:

- insulinoterapia prosta – skojarzone leczenie OAD (najczęściej MET) i BI (o przedłużonym działaniu lub długo działający analog) podawaną raz dziennie, które stosuje się zwykle tylko przejściowo;
- insulinoterapia złożona – zwykle po jakimś czasie możliwość skutecznego stosowania schematu prostego ulega wyczerpaniu, co wymusza zmianę terapii na schemat oparty na mieszankach insulinowych lub zastosowanie intensywnej insulinoterapii. Przejście ze schematu insulinoterapii prostej na złożoną wiąże się nie tylko z koniecznością częstszych iniekcji, ale również z wyższym ryzykiem hipoglikemii i wzrostem masy ciała. W modelu insulinoterapii złożonej wyróżnia się:
 - schematy uwzględniające mieszanki insulinowe (MIX) – stosowane często w T2DM – mają dwa szczyty działania. Pierwszy spowodowany składową krótkodziałającą, drugi składową o pośrednim czasie działania. Ze względu na czas działania (10–16 h) wymagają małej liczby wstrzyknięć (najczęściej dwóch), ale nie zapewniają zwykle pełnej kontroli glikemii. Znajdują zastosowanie głównie u osób starszych i mniej sprawnych, u których pełne wyrównanie metaboliczne jest bardzo trudne z uwagi na trudności w częstym pomiarze glikemii oraz dostosowywaniu dawek insuliny do aktualnego poziomu glikemii. Jednak ze względu na wygodę podania ten rodzaj insulin jest jedną z najczęściej wybieranych form insulinoterapii złożonej.
 - model baza-plus – u chorych stosujących insulinę bazową można stopniowo wprowadzać wstrzyknięcia insuliny krótko działającej lub szybko działającego analogu przed posiłkami, zaczynając od jednego wstrzyknięcia przed posiłkiem głównym, by stopniowo dojść do 3 wstrzyknięć przed wszystkimi głównymi posiłkami.
 - model baza-bolus – metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby, zalecana u osób z T2DM wymagających pełnej insulinoterapii;
 - intensywną insulinoterapię czynnościową – zalecany sposób terapii u pacjentów z T1DM.
 - osobiste pompy insulinowe – podają szybko działający analog insuliny w ciągłym wlewie podstawowym i wstrzyknięciach (bolusach) posiłkowych – zarezerwowane głównie dla pacjentów z T1DM [1].

PREPARATY ZŁOŻONE Z BI I GLP-1

Insulinoterapia złożona związana jest z ograniczeniami natury medycznej (hipoglikemie, wzrost masy ciała) oraz pogorszeniem elastyczności terapii (zwiększenie częstości iniekcji), dlatego w większości przypadków moment jej rozpoczęcia bywa odwlekany, co niesie ze sobą ryzyko niewyrównania metabolicznego oraz wiąże się z rozwojem powikłań. Alternatywą dla insulinoterapii złożonej może być połączenie insuliny bazowej z analogiem GLP-1, na co wskazują aktualne stanowiska najważniejszych towarzystw naukowych, zarówno polskich, jak i zagranicznych (m.in. PTD, ADA, EASD) [9, 20, 21]. Połączenie BI z GLP-1 RA, ze względu na uzupełniające się mechanizmy

działania, zwiększa korzyści terapeutyczne, jednocześnie zmniejszając ryzyko zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania tych leków oddzielnie. BI redukuje stężenie glikemii na czczo oraz hiperglikemii nocnej. Z kolei GLP-1 RA, w szczególności krótkodziałające cząsteczki, do których należy Lixi, wpływa głównie na poposiłkowe stężenie glukozy. BI i GLP-1 RA stosowane łącznie nie powodują wzrostu ryzyka hipoglikemii i mogą przeciwdziałać przyrostowi masy ciała związanemu z insulinoterapią (Rysunek 3) [22, 23]. Chcąc zniwelować ograniczenie tej formy terapii, związane z koniecznością wielokrotnych wstrzyknięć, opracowano preparaty złożone, które wymagają tylko jednej iniekcji. Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowane są dwa preparaty stanowiące stałe połączenie BI z GLP-1:

- Suliqua – połączenie IGlar z Lixi (IGlarLixi);
- Xultophy – połączenie IDeg z Lira (IDegLira).

Rysunek 3.
Mechanizm działania BI oraz GLP-1 RA [23]



2.8.2. Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia cukrzycy ma na celu zarówno ocenę wyrównania gospodarki węglowodanowej, jak i rozpoznanie i ocenę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Dodatkowo, zaleca się wykonywanie regularnych badań w celu rozpoznawania i oceny skuteczności leczenia późnych powikłań cukrzycy. W monitorowaniu cukrzycy wykonuje się:

- monitorowanie glikemii – częstotliwość oznaczeń zależy od stosowanego leczenia:
 - dieta i MET – 1 raz na miesiąc,
 - doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1 – 1 raz na tydzień,
 - insulina w stałych dawkach lub leczenie skojarzone – codziennie 1–2 pomiary glikemii plus 1 raz na tydzień skrócony profil glikemii oraz 1 raz na miesiąc pełny profil glikemii,
 - wielokrotne wstrzyknięcia insuliny, intensywna funkcjonalna insulinoterapia – wielokrotne pomiary w ciągu doby o ustalonych porach oraz według potrzeb chorego.
- oznaczenie HbA1c – ≥ 1 raz na rok, częściej (optymalnie 2–4 razy na rok) w razie wątpliwości, czy leczenie zapewnia utrzymanie docelowego HbA1c;

- stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i HDL-C oraz trójglicerydów w surowicy – raz w roku lub częściej (w razie monitorowania leczenia zaburzeń lipidowych);
- pomiar ciśnienia tętniczego – podczas każdej wizyty;
- badanie ogólne moczu z osadem – raz na rok;
- stężenie kreatyniny w surowicy i wyliczenie eGFR – raz na rok. W razie stwierdzenia większego stężenia kreatyniny zaleca się oznaczenie stężeń kreatyniny, sodu, potasu, wapnia i fosforanów nieorganicznych w surowicy co 6 mies.;
- kontrola okulistyczna – raz na rok;
- oglądanie stóp – podczas każdej wizyty [1].

3. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu T2DM

Postępowanie terapeutyczne w T2DM przedstawiono w oparciu o zalecenia zawarte w najaktualniejszych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez PTD oraz uznane towarzystwa międzynarodowe zajmujące się tematyką cukrzycy (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w T2DM

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)	2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	[9]
American Diabetes Association (ADA)	2022	Zalecenia dotyczące farmakoterapii hiperglikemii u chorych z T2DM	[20]
Rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów	2022	Uproszczenie złożonej insulinoaterapii w celu poprawy wyników zdrowotnych u chorych na T2DM	[24]
BMJ Rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów	2021	Wytyczne postępowania w T2DM – korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 oraz GLP-1 RA u pacjentów w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i wpływu na funkcje nerek	[25]
American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE)	2020	Algorytm postępowania u chorych na T2DM	[26]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2015 (aktualizacja 2022)	Wytyczne postępowania w T2DM	[27]
Canadian Diabetes Association (CDA)	2018 (aktualizacja 2020)	Wytyczne postępowania w T2DM	[28]
European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD)	2019	Algorytm postępowania u chorych na T2DM z uwzględnieniem obniżenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych	[29]
American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)	2018 (aktualizacja 2019)	Zalecenia dotyczące postępowania w hiperglikemii u chorych z T2DM	[21, 30]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2018	Wytyczne postępowania w T2DM	[31]
International Diabetes Federation (IDF)	2017	Algorytm postępowania u chorych na T2DM	[32]

3.1.1. Cel terapeutyczny

Celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie zoptymalizowanych wartości w zakresie glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. W diabetologii należy dążyć do indywidualizacji celów, a decyzje o konieczności intensyfikacji leczenia uwzględniać powinny postawę pacjenta i jego zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej konsekwencje, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych i istotnych chorób współtowarzyszących, stopień edukacji oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii. U większości pacjentów z cukrzycą celem wyrównania gospodarki węglowodanowej jest uzyskanie wartości HbA1c $\leq 7\%$. W przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami makroangiopatycznymi i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, docelowa wartość HbA1c może być wyższa i wynosić $\leq 8\%$. Z kolei u pacjentów z krótkotrwałą T2DM, u dzieci, młodzieży i ciężarnych kobiet należy dążyć do uzyskania niższych wartości HbA1c na poziomie $\leq 6,5\%$ [9].

3.1.2. Zalecenia dotyczące farmakoterapii T2DM

WYTYCZNE POLSKIE

Eksperti wskazują, że T2DM ma charakter progresywny, co powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia. Jeśli terapia zastosowana na danym etapie nie jest już skuteczna, tj. nie można osiągnąć docelowego poziomu HbA1c, należy zintensyfikować leczenie (po około 3–6 mes.).

Pierwszym proponowanym przez PTD etapem leczenia farmakologicznego jest zastosowanie monoterapii OAD opartej na MET. Dobór kolejnych leków powinien być zindywidualizowany i zależeć przede wszystkim od występowania chorób współistniejących, w szczególności choroby sercowo-naczyniowej (preferowane niektóre inhibitory SGLT-2 i GLP-1 RA) oraz choroby nerek (preferowane niektóre inhibitory SGLT-2 w dalszej kolejności GLP-1 RA), a także współwystępowania otyłości (preferowani GLP-1 RA lub inhibitory SGLT-2), ryzyka hipoglikemii oraz możliwości finansowych pacjenta. Szczegółowy algorytm postępowania dotyczący początkowych etapów leczenia (terapii schematami zawierającymi wyłącznie OAD i/lub GLP-1 RA) przedstawiono poniżej (Rysunek 4; etap 1. i 2.).

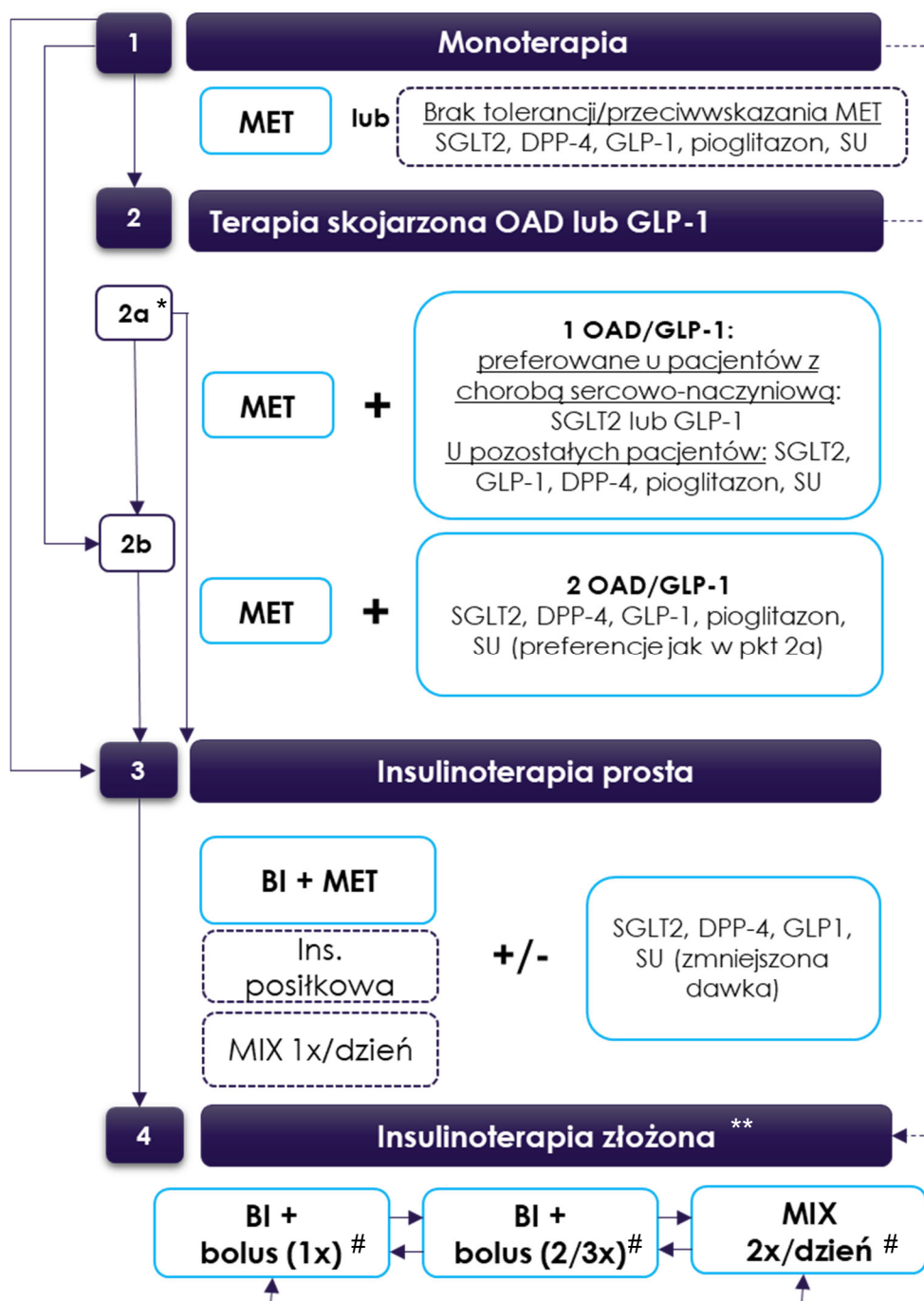
Z uwagi na progresywny charakter choroby, większość pacjentów prędzej czy później będzie wymagało wdrożenia insulinoterapii. Insulinoterapię rozpoczyna się zwykle od zastosowania BI (insuliny NPH lub LAA) z ewentualną kontynuacją MET oraz innych OAD lub GLP-1 RA (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą). **U pacjentów leczonych pierwszą terapią iniekcyjną (GLP-1 RA lub BI) dalsza intensyfikacja może być realizowana z zastosowaniem produktów zawierających kombinacje BI i GLP-1 RA w stałych dawkach.**

W niektórych przypadkach, gdy insulinoterapia była zbyt długo odwlekana i występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie MIX lub intensywnej insulinoterapii z pominięciem insulinoterapii prostej. W pozostałych przypadkach zalecane jest stosowanie insuliny o przedłużonym działaniu, izofanowej – NPH lub LAA w pojedynczym wstrzyknięciu wieczorem – u pacjentów z hiperglikemią poranną lub rano – u pacjentów z normoglikemią na czczo i hiperglikemią w ciągu dnia (u pacjentów tych można rozważyć również wielokrotne wstrzyknięcie insuliny posiłkowej). W standardowej ścieżce postępowania terapię BI rozpoczyna się od dawki 0,1–0,2 j./kg/dobę i stopniowo zwiększa aż do uzyskania pełnego wyrównania glikemii. U pacjentów, którzy wymagają zastosowania znacznych dawek insuliny (>0,3-0,5 j./kg/dobę) i braku wyrównania glikemii można następnie rozważyć intensyfikację leczenia poprzez:

- zastosowanie mieszanek insulinowych / dwufazowych analogów insuliny,
- stopniowe dołączanie do BI insuliny posiłkowej (krótko-/szybkodziałającego preparatu insuliny) początkowo do głównego posiłku, następnie od 2 do 3 posiłków w ciągu dnia (schemat BI+bolus),
- **dodanie do BI leku z grupy GLP-1 RA (jeśli nie były stosowane na wcześniejszym etapie).**

Algorytm postępowania zaproponowany przez PTD 2021 przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Algorytm postępowania w T2DM na podstawie zaleceń PTD 2021 [9]



* U chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub obecnością wielu czynników ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, leczenie nowo zdiagnozowanej T2DM można rozpocząć od razu od terapii skojarzonej MET + SGLT-2 lub GLP-1.

** U pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni GLP-1 RA, intensyfikacja terapii BI może być również realizowana poprzez dołączenie do BI leku z grupy GLP-1 RA

U pacjentów należy kontynuować terapię MET (chyba, że przeciwwskazana). Połączenie insulinoterapii z SGLT-2 może również przynieść korzyści. Terapię SU należy przerwać; terapię pioglitazonem należy przerwać lub zmniejszyć dawkę.

WYTYCZNE ZAGRANICZNE

Zgodnie z rekomendacjami zawartymi w dokumentach ADA 2022, AACE/ACE 2020, EASD/ADA 2018, IDF 2017, NICE 2015/2022, CDA 2018/2020, SIGN 2018 oraz ESC/EASD 2019, podobnie jak

w wytycznych polskich, terapię T2DM u większości pacjentów należy rozpocząć od MET. Kolejne etapy leczenia zależą od indywidualnej charakterystyki (chorób towarzyszących, czynników ryzyka), możliwości finansowych i preferencji pacjenta. W przypadku nie osiągnięcia przez pacjenta docelowego poziomu HbA1c po około 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, wytyczne rekomendują dodanie do MET leku spośród wymienionych grup: SU, tiazolidynodiony, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2, GLP-1 RA lub BI – a wybór ten powinien opierać się na specyficznych efektach terapeutycznych leku i czynnikach pacjenta. Dalsza intensyfikacja leczenia nie powinna być odraczana w czasie.

Eksperti zauważają, że pomimo, iż większość pacjentów preferuje formę doustną leków przeciwiglikemicznych, z uwagi na postępujący charakter choroby, prędzej czy później konieczne może być wdrożenie terapii w postaci iniekcji. Wczesne rozpoczęcie insulinoterapii (z pominięciem etapów pośrednich) należy rozważyć u osób z ciężką hiperglikemią, w szczególności w przypadku wystąpienia katabolizmu (utrata masy ciała), objawów hiperglikemii, lub gdy poziom HbA1c osiąga wartości powyżej 10% lub stężenie glukozy we krwi wynosi ≥ 300 mg/dL. U pacjentów, u których objawy toksyczności glukozy ustępują, możliwe jest uproszczenie schematu terapeutycznego lub zmiana na terapię OAD.

U większości pacjentów terapię w postaci iniekcji rozpoczyna się od BI (NPH lub LAA). Niemniej ostatnie doniesienia wskazują, że w przypadku niepowodzenia OAD u pacjentów nieleczonych wcześniej GLP-1 rozpoczęcie terapii iniekcyjnej od leków z tej grupy może przynieść dodatkowe korzyści kliniczne na poziomie zbliżonym do wdrożenia u tych chorych terapii BI. Z uwagi na mniejsze ryzyko hipoglikemii i korzystny wpływ na masę ciała intensyfikacja terapii z zastosowaniem GLP-1 jest opcją preferowaną w stosunku do zastosowania BI. Niemniej ze względu na wysokie koszty terapii oraz problemy z tolerancją leczenia (ryzyko zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych) większość chorych będzie rozpoczynała terapię iniekcyjną od preparatu zawierającego BI. W przypadku, gdy dawka BI została zwiększona do poziomu pozwalającego na osiągnięcie u pacjenta akceptowalnego stężenia glukozy na czczo (lub jeśli dawka jest $>0,5$ jednostki/kg/dzień), a HbA1c wciąż pozostaje powyżej wartości docelowej, należy rozważyć intensyfikację schematu terapeutycznego. Postępowanie to obejmuje dodanie GLP-1 do BI lub przejście na wielokrotne wstrzyknięcia insuliny. Schemat złożony z GLP-1 i BI charakteryzuje się silnym działaniem obniżającym poziom glikemii i jednocześnie mniejszym wzrostem masy ciała i mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z intensywną insulinoterapią. Zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w dokumentach ADA/EASD 2018/2019 oraz AACE/ACE 2020 na tym etapie leczenia możliwe jest również dodanie do BI inhibitora SGLT-2 lub DPP-4 (wg AACE/ACE 2020), jeśli nie były wcześniej stosowane, jednak jak podkreślono kombinacje te charakteryzują się gorszą skutecznością w stosunku do połączenia BI z GLP-1. Wytyczne ADA 2022 i ADA/EASD 2018/2019 wskazują, że **terapię BI + GLP-1 można realizować z zastosowaniem preparatów zawierających stałe połączenia tych substancji. Aktualnie dostępne są połączenia IGLarLixi oraz zawierające insulinę degludec i liraglutyd (IDeg/Lira)**. Zgodnie z zaleceniami ADA/EASD 2018/2019, u pacjentów z HbA1c $>10\%$ lub $>2\%$ wartości docelowej pomimo stosowania terapii dwu- lub trójlekowej OAD, zaleca się bezpośrednie

przejście na bardziej intensywnej terapię z zastosowaniem połączenia BI + GLP-1 RA lub schematu BI + bolus. W wytycznych NICE 2015/2022, eksperci zaznaczają, że stosowanie inhibitorów GLP-1 RA w połączeniu z BI może się odbywać tylko po konsultacji z wielodyscyplinarnym zespołem.

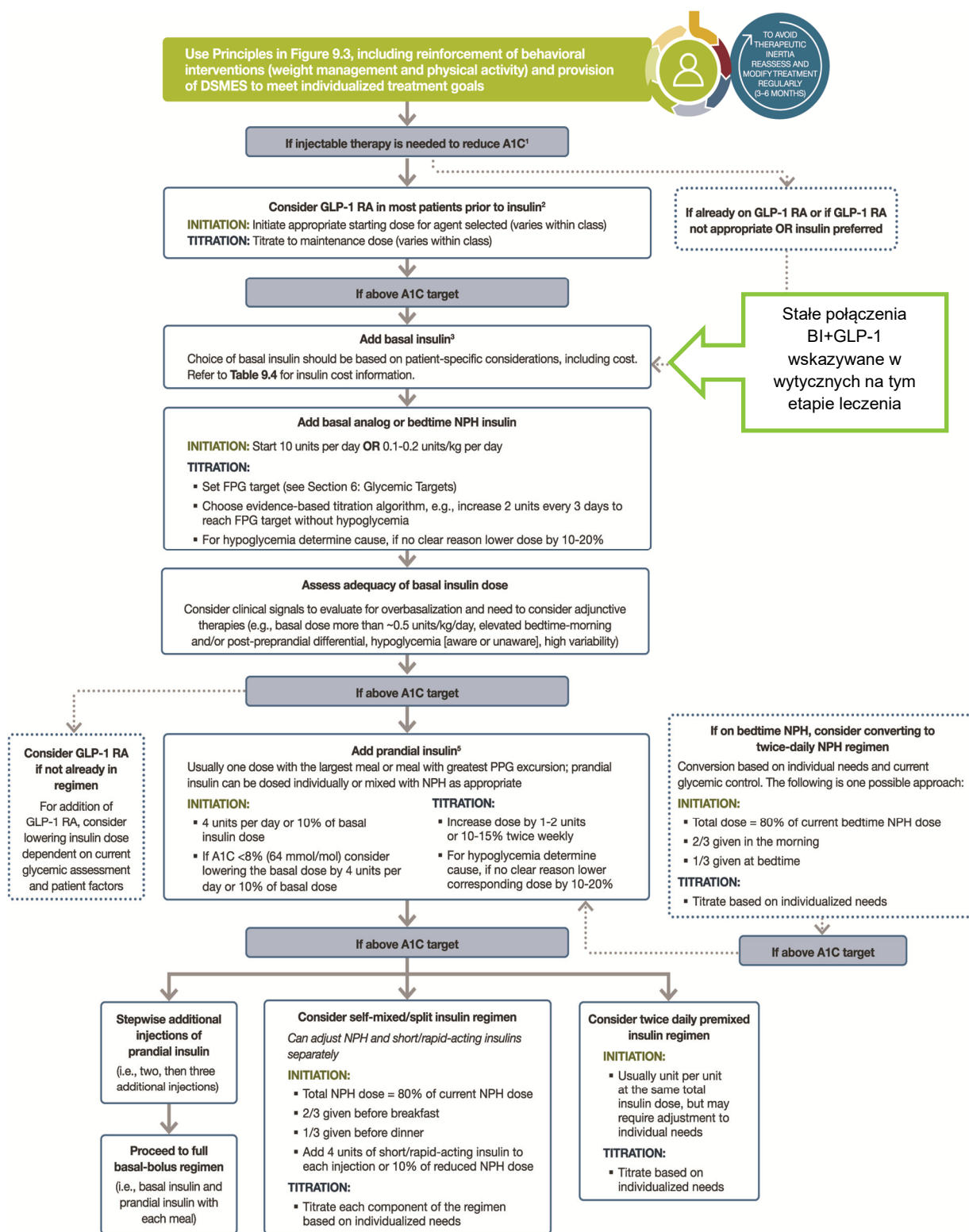
Intensywną insulinoterapię realizuje się poprzez dodanie insuliny posiłkowej do BI. Terapię rozpoczyna się od pojedynczego wstrzyknięcia insuliny posiłkowej przed największym posiłkiem w ciągu dnia. W przypadku braku kontroli glikemii dalsza intensyfikacja terapii polega na zwiększaniu liczby wstrzyknięć od 2 do 3 w ciągu dnia. Alternatywnie u pacjentów wymagających podania kilku wstrzyknięć insuliny posiłkowej terapia może być również realizowana w postaci mieszanek insulinowych podawanych 2 razy w ciągu dnia.

W miarę starzenia się osób z T2DM, konieczne może być uproszczenie schematu terapeutycznego. U starszych osób z licznymi schorzeniami towarzyszącymi wytyczne dopuszczają mniej restrykcyjne wartości docelowe HbA1c (<8–8,5%), które powinny być ustalane w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta. Zaleca się zmniejszenie intensywności (lub uproszczenie) złożonych schematów leczenia w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i polipragmazji, pod warunkiem, że postępowanie to umożliwi jednoczesne osiągnięcie indywidualnie określonego celu terapeutycznego.

Wytyczne opracowane przez międzynarodowych ekspertów klinicznych, w tym eksperta z Polski, zawierają praktyczne zalecenia dotyczące uproszczenia złożonych schematów leczenia insuliną u pacjentów z T2DM. Zgodnie z konsensusem ekspertów, **uproszczenie złożonej terapii, rozumiane jako zredukowanie liczby iniekcji insuliny, powinno być rozważone u wszystkich pacjentów będących na intensywnej insulinoterapii** – nie zaś wyłącznie u starszych chorych lub wrażliwych grupach pacjentów. Uproszczenie schematu leczenia, jeśli jest możliwe do zastosowania bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, daje możliwość złagodzenia obciążenia chorobą i leczeniem, co z kolei pozytywnie przekłada się na jakość życia chorego. Modyfikacja leczenia powinna być przeprowadzona w sposób stopniowy. U pacjentów, u których GLP-1 RA lub BI nie są wystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii, **rekomendowane jest podanie GLP-1 RA w połączeniu z BI w postaci preparatów zawierających stałe połączenia tych substancji**. Ponadto dowody naukowe wskazują na lepszą skuteczność i bezpieczeństwo takiego połączenia w stosunku do schematu BI + bolus, sugerując, że **BI+GLP-1 RA w stałym połączeniu stanowi skuteczną alternatywę dla intensywnej insulinoterapii** [24].

Algorytm postępowania zaproponowany przez ADA 2022, odnoszący się do terapii iniekcyjnej, w tym terapii z zastosowaniem schematu zawierającego GLP-1 + BI, przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Algorytm postępowania u pacjentów wymagających terapii iniekcyjnej (wytyczne ADA 2022) [20]

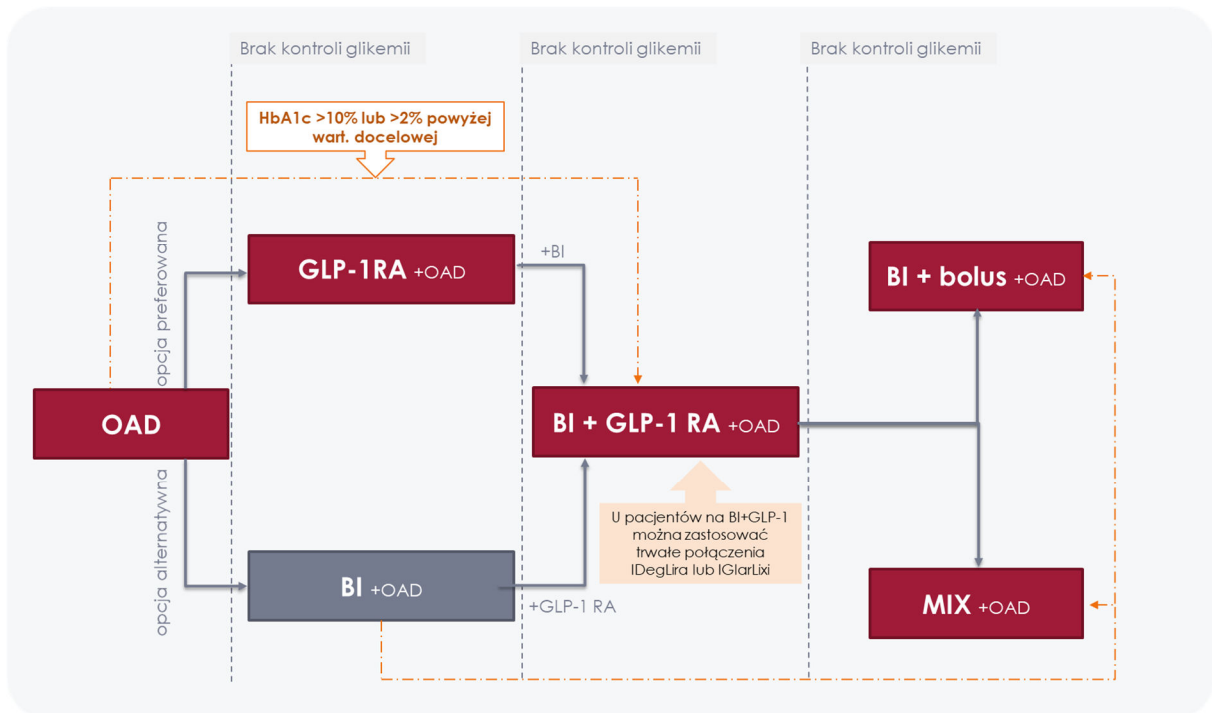


1. Consider insulin as the first injectable if evidence of ongoing catabolism, symptoms of hyperglycemia are present, when A1C levels (>10% [86 mmol/mol]) or blood glucose levels (≥ 300 mg/dL [16.7 mmol/L]) are very high, or a diagnosis of type 1 diabetes is a possibility.
 2. When selecting GLP-1 RA, consider: patient preference, A1C lowering, weight-lowering effect, or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit. Oral or injectable GLP-1 RA are appropriate.
 3. For patients on GLP-1 RA and basal insulin combination, consider use of a fixed-ratio combination product (IDegLira or iGlarLixi).
 4. Consider switching from evening NPH to a basal analog if the patient develops hypoglycemia and/or frequently forgets to administer NPH in the evening and would be better managed with an AM dose of a long-acting basal insulin.
 5. If adding prandial insulin to NPH, consider initiation of a self-mixed or premixed insulin regimen to decrease the number of injections required.

3.1.3. Podsumowanie zaleceń klinicznych

Aktualne wytyczne polskie oraz zagraniczne wskazują, że **schemat BI + GLP-1 RA może być zastosowany u pacjentów, u których konieczna jest intensyfikacja terapii GLP-1 RA poprzez dodanie do niej BI lub też u pacjentów leczonych BI (bez GLP-1 RA) poprzez dodanie GLP-1 RA, co w tym przypadku pozwoli na opóźnienie wprowadzenia złożonej insulinoterapii.** W szczególnych przypadkach (u pacjentów z HbA1c >10% lub >2% wartości docelowej pomimo stosowania terapii dwu- lub trójlekowej OAD) terapia BI + GLP-1 RA może być wdrożona na wcześniejszym etapie, tj. po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem OAD (Rysunek 6). **W przypadku stosowania schematu BI + GLP-1 wytyczne zalecają rozważenie produktów zawierających stałe połączenia BI i GLP-1, do których należy IGlarLixi.**

Rysunek 6.
Uproszczony schemat postępowania u pacjentów z T2DM na podstawie wytycznych PTD 2022, ADA 2022 i ADA/EASD 2018



4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. [33] pacjenci z T2DM mają dostęp do leków finansowanych ze środków publicznych. Należą do nich:

- MET,
- akarboza,
- leki z grupy SU (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd),
- inhibitory SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna),
- leki z grupy GLP-1 RA (dulaglutyd, semaglutyd);
- insuliny:
 - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (NPH, dwufazowe mieszanki zawierające insulinę ludzką lub insulinę analogową, krótkodziałające insuliny ludzkie, szybko działające analogi – insulina aspart, lispro, glulizynowa);
 - długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, detemir, glargine, mieszanka insuliny zawierająca insulinę degludec oraz aspart);
- glukagon (w przypadku wystąpienia ciężkiej hipoglikemii u pacjentów stosujących insulinę).

W całym zakresie wskazań finansowane są: MET, akarboza, leki z grupy SU, insuliny NPH, szybko- i krótkodziałające insuliny (ludzkie i analogowe) oraz mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowych (grupa limitowa 14.1) (Tabela 9). Pozostałe leki objęte są refundacją w ściśle określonych grupach pacjentów. Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i GLP-1 RA finansowane są **u pacjentów przed włączeniem insuliny**, stosujących co najmniej dwa OAD od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo GLP-1 RA refundowane są wyłącznie u pacjentów otyłych z BMI ≥ 35 kg/m². Tym samym, w ramach refundacji, pacjenci w Polsce nie mogą realizować schematu terapeutycznego rekomendowanego przez PTD, polegającego na dodaniu BI do GLP-1 RA, gdyż w przypadku konieczności włączenia insulinoterapii finansowanie GLP-1 RA zostaje wstrzymane. Lixi, będący składową produktu leczniczego Suliqua, nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Długodziałające analogi insuliny (degludec, detemir, glargine) oraz mieszanka insuliny degludec i aspart (IDegAsp) finansowane są wyłącznie u pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH (przez co najmniej 6 miesięcy) i z HbA1c $\geq 8\%$ lub udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii (Tabela 9) [33].

Zestawienie leków objętych w Polsce refundacją w T2DM przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

Tabela 9.
Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych w T2DM [33]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją
Metformina	Metformax 1000, Metformax 850, Metformax 500, Metformax SR 500, Metformax SR 750, Metformax SR 1000, Glucophage XR, Formetic, Siofor 1000, Siofor 850, Siofor 500, Siofor XR 500 mg, Siofor XR 750 mg, Siofor XR 1000 mg, Etform, Etform 500, Etform 850, Metformin Bluefish, Glucophage 1000, Glucophage, Glucophage 500, Glucophage 850, Avamina, Avamina SR, Symformin XR, Metcrean, Metcrean XR	Cukrzyca U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy (off label)
Gliklazyd	Diabrezide, Diaprel MR, Gliclada, Diazidan, Gliclasterad, Oziclide MR, Clazicon, Symazide MR 60, Symazide MR 30, Glikuron, Salson, Diagen,	
Glimepiryd	GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Diaril, Symglic, Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Glimepiride Genoptim, Glimepiride Aurovitas, Glibetic 4 mg, Gl betic 3 mg, Gl betic 2 mg, Glibetic 1 mg	Cukrzyca U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją
Glipizyd	Glipizide BP	
Akarboza	Glucobay 50, Glucobay 100, Adeksa	Cukrzyca
Kanagliflozyna	Invokana	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny , leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.
Dapagliflozyna	Forxiga	
Empagliflozyna	Jardiance	
Dulaglutyd	Trulicity	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny , leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu
Semaglutyd	Ozempic	
Insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Mixtard 30 Penfill, Humulin M3 (30/70), , Mixtard 50 Penfill, Gensulin M30 (30/70), Gensulin M40 (40/60), Gensulin M50 (50/50), Insuman Comb 25, Polhumin MIX - 2, Polhumin MIX - 3, Polhumin MIX - 4, Polhumin MIX - 5, Actrapid Penfill, Humulin R, Gensulin R, Insuman Rapid, Polhumin R, Humulin N, Insulatard Penfill, Gensulin N, Insuman Basal, Polhumin N, NovoRapid Penfill, Fiasp*, NovoRapid, Insulin aspart Sanofi, NovoMix 50 Penfill, NovoMix 30 Penfill, Apidra SoloStar, Apidra, Humalog, Insulin Lispro Sanofi, Liprolog, Liprolog Kw kPen, Liprolog Junior KwikPen, Humalog Mix25, Humalog Mix50	Cukrzyca Dla kobiet w ciąży we wszystkich wskazaniach objętych refundacją U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją
Insulina degludec	Tresiba FlexTouch, Tres ba Penfill	<p>Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia;</p> <p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p> <p>Dla kobiet w ciąży we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p> <p>U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p>
Insulina degludec + insulina aspart	Ryzodeg	<p>Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej;</p> <p>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p> <p>Dla kobiet w ciąży we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p> <p>U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p>
Insulina detemir	Levemir	<p>Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 roku życia (u młodzieży i dzieci tylko w przypadku produktu Lantus i Abasaglar),</p> <p>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p> <p>Dla kobiet w ciąży we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p> <p>U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p>
Insulina glargine	Lantus, Abasaglar, Toujeo	<p>Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia (u młodzieży i dzieci tylko w przypadku produktu Lantus i Abasaglar),</p> <p>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulina NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p> <p>Dla kobiet w ciąży we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p> <p>U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p>
Glucagon	GlucaGen	<p>Cukrzyca</p> <p>U osób powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją</p>

* Produkt Fiasp (insulina aspart) objęty refundacją tylko w przypadku osób z cukrzycą typu I

5. Rekomendacje finansowe i status refundacyjny IGLarLixi w innych krajach europejskich

5.1. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk dotyczących finansowania interwencji będącej przedmiotem analizy przeszukano strony internetowe agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

Szkocka agencja SMC, w marcu 2020 r., wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania IGLarLixi u chorych z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby (HbA1c >7,5%) pomimo leczenia BI [34]. Podobnie kanadyjska agencja CADTH, w styczniu 2019 r., w sposób pozytywny oceniła zasadność finansowania IGLarLixi w populacji dorosłych pacjentów z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby pomimo stosowania BI w dawce <60 j/dobę w monoterapii lub terapii skojarzonej z MET. Agencja zaleca finansowanie leku pod warunkiem, że koszty terapii IGLarLixi nie będą przekraczały łącznych kosztów Lixi i najtańszej refundowanej IGLar [35].

Pozostałe agencje, tj. HAS, IQWiG, PBAC w sposób negatywny odniosły się do finansowania IGLarLixi ze środków publicznych [36–42].

Produkt IGLarLixi po raz pierwszy był przedmiotem oceny przez francuską agencję HAS w 2018 roku. Agencja w sposób negatywny oceniła zasadność finansowania IGLarLixi w populacji pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo stosowania BI. Negatywną decyzję HAS uzasadniła tym, iż w analizie przeprowadzonej na potrzeby oceny nie wykazano korzyści klinicznej terapii IGLarLixi + MET w postaci redukcji HbA1c, zmniejszenia zużycia insuliny, czy chorobowości i śmiertelności w porównaniu ze schematem wielokrotnych wstrzyknięć insuliny. Agencja wnioskuje, że produkt leczniczy Suliqua nie odgrywa dodatkowej roli w strategii terapeutycznej [36, 37]. W 2021 roku, produkt IGLarLixi ponownie został poddany ocenie, agencja podtrzymała jednak negatywną decyzję dotyczącą jego finansowania ze środków publicznych [42].

Australijska agencja PBAC dwukrotnie oceniała terapię IGLarLixi – w roku 2018 i 2019. W wydanym w 2018 roku dokumencie agencja w sposób negatywny odniosła się do finansowania przedmiotowej terapii ze środków publicznych w populacji pacjentów z T2DM z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo stosowania BI. Agencja swoją decyzję argumentowała brakiem możliwości ustalenia kosztowo-efektywnej ceny IGLarLixi z uwagi na nieakceptowalne równoważne dawki IGLarLixi

i komparatora (IGlar + eksenatyd) zaproponowane we wniosku. W dokumencie z 2019 agencja PBAC podtrzymała decyzję z 2018 roku, ze względu na zbyt wysoką zaproponowaną cenę IGLarLixi oraz niepewność związaną z określeniem równoważności efektów terapeutycznych IGLarLixi i IGLar + eksenatyd, jak i niepewność związaną z określeniem równoważnych dawek wspomnianych terapii [40, 41]. Należy jednak podkreślić, że wyżej wymienione argumenty nie mają odniesienia do warunków polskich, gdyż w Polsce eksenatyd nie jest lekiem refundowanym.

Niemiecki IQWiG, w oparciu o analizę badań klinicznych, wydał opinię, że IGLarLixi nie oferuje dodatkowej korzyści w stosunku do aktualnie stosowanych terapii. Agencja oceniła zasadność finansowania IGLarLixi w dwóch populacjach pacjentów, tj. po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekami przeciwcukrzycowymi (innymi niż insulina) oraz po niepowodzeniu BI ± OAD [38, 39].

IGlarLixi nie była przedmiotem oceny przez brytyjski NICE.

Podsumowanie rekomendacji finansowych dla IGLarLixi w leczeniu pacjentów z T2DM przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Rekomendacje finansowe wydane dla IGLarLixi (Suliqua/Soliqua)

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja
SMC (Szkocja) <i>marzec 2020</i> [34]	POZYTYWNA	Pacjenci z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby pomimo leczenia BI (HbA1c >7,5%), i dla których terapia skojarzona z GLP-1 i BI jest odpowiednia jako forma intensyfikacji leczenia BI
CADTH (Kanada) <i>styczeń 2019</i> [35]	POZYTYWNA (warunkowa ^a)	Dorośli z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby pomimo leczenia BI (<60 IU/dobę) ± MET
HAS (Francja) <i>lipiec 2018 / lipiec 2021</i> [36, 37, 42]	NEGATYWNA	Pacjenci z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby pomimo leczenia BI
IQWiG (Niemcy) <i>lipiec 2018 / lipiec 2020</i> [38, 39]	Nie udowodniono dodatkowej korzyści	Pacjenci z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby pomimo leczenia: • ≥2 lekami przeciwcukrzycowymi (innymi niż insulina) – populacja 1, • BI (±OAD) – populacja 2,
PBAC (Australia) <i>marzec 2018 / marzec 2019</i> [40, 41]	NEGATYWNA	Dorośli z T2DM z nieodpowiednią kontrolą choroby pomimo leczenia BI
NICE (Wielka Brytania)	BRAK	-

a) Koszt IGLarLixi nie powinien przekraczać kosztów odpowiadającej terapii Lixi i IGLar w oddzielnych preparatach.

6. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualną praktykę kliniczną u pacjentów z cukrzycą przedstawiono w oparciu o dane pochodzące z publikacji Witek 2012 [43], raportu NFZ z 2019 roku [6] oraz danych z badania dzienniczkowego prowadzonego przez firmę IQVIA (dane poufne, otrzymane od Zamawiającego) [44].

W publikacji Witek 2012 zaprezentowano wyniki pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, prowadzonego w latach 2006–2009, w celu oceny jakości opieki diabetologicznej w kilka lat od przystąpienia Polski do Unii Europejskiej. W badaniu wzięli udział lekarze z 39 różnych ośrodków diabetologicznych w Polsce, którzy uzupełniali kwestionariusze zawierające pytania o wiek, płeć, BMI, typ i czas trwania cukrzycy, rodzaj leczenia hipoglikemizującego, HbA1c, profile glikemii, lipidogram, ciśnienie tętnicze, powikłania cukrzycy, choroby towarzyszące i ich leczenie oraz inne aspekty opieki nad pacjentem z cukrzycą. Łącznie uzyskano dane 7606 pacjentów, w tym 6119 (80,4%) z T2DM [43].

W badaniu uzyskano kompleksowe informacje dotyczące farmakoterapii pacjentów z cukrzycą, w tym chorych z T2DM. Wyniki pracy wskazują, że 2,4% pacjentów z T2DM nie otrzymywało żadnej farmakoterapii, 42,2% było leczonych wyłącznie OAD, 20,9% wyłącznie insulinami, zaś 34,6% otrzymywało schematy insulinowe skojarzone z OAD. Wśród OAD najczęściej stosowana była MET (62,4%), następnie SU (41,3%) oraz inhibitory α -glukozydazy (8,6%). Leki z pozostałych grup nieinsulinowych stosowane były bardzo rzadko, u mniej niż 1% chorych (Tabela 11; Wykres 1). Należy jednak podkreślić, że dane z badania pochodzą sprzed kilku lat, kiedy część aktualnie dostępnych grup leków nie była objętych finansowaniem ze środków publicznych (tj. GLP-1 RA i SGLT-2). Najczęściej stosowanym schematem wśród chorych leczonych wyłącznie OAD, była terapia dwulekowa MET + SU (20,3%), około 11% pacjentów przyjmowało MET w monoterapii, zaś 7% monoterapię SU (Tabela 11). Terapię insulinową stosowało 55,4% pacjentów, w tym u 37,6% pacjentów schemat nie zawierał OAD, pozostałe 62,4% chorych przyjmowało insulinę w połączeniu z OAD (Tabela 12). Spośród rodzajów insulin, pacjenci z T2DM najczęściej byli leczeni MIX (37,9%; Wykres 2). Wyniki badania wskazują na tendencję do poprawy opieki diabetologicznej w Polsce w ciągu kilku lat od przystąpienia do Unii Europejskiej. Niemniej pomimo obserwowanego korzystnego trendu wciąż znaczny odsetek pacjentów nie spełniał kryteriów wyrównania cukrzycy. Zgodnie z danymi z badania jedynie u 52,1% pacjentów T2DM wartość HbA1c wynosiła $\leq 7\%$, zaś u 32,8% chorych udało się utrzymać HbA1c $\leq 6,5\%$ [43].

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z T2DM stosujący dany schemat OAD [43]

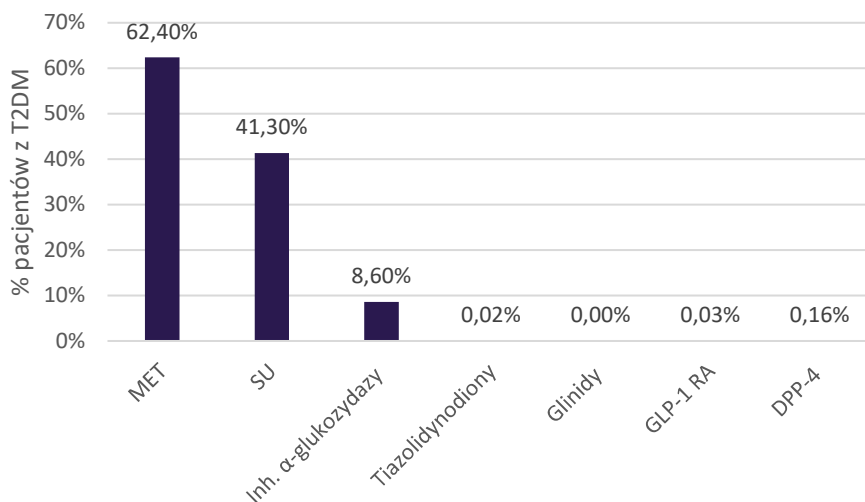
Rodzaj schematu OAD	Odsetek pacjentów z T2DM
Brak leczenia	0,3

Rodzaj schematu OAD	Odsetek pacjentów z T2DM
Wyłącznie dieta	0,3
Dieta i ćwiczenia fizyczne	1,8
Ogółem bez farmakoterapii	2,4
Monoterapia SU	6,9
Monoterapia MET	10,7
Monoterapia inhibitorem α -glukozydazy	0,6
MET +SU	20,3
SU + inhibitor α -glukozydazy	1,4
MET + inhibitor α -glukozydazy	0,6
MET + SU + inhibitor α -glukozydazy	1,7
Inne kombinacje	0,2
Ogółem leczonych OAD	42,2

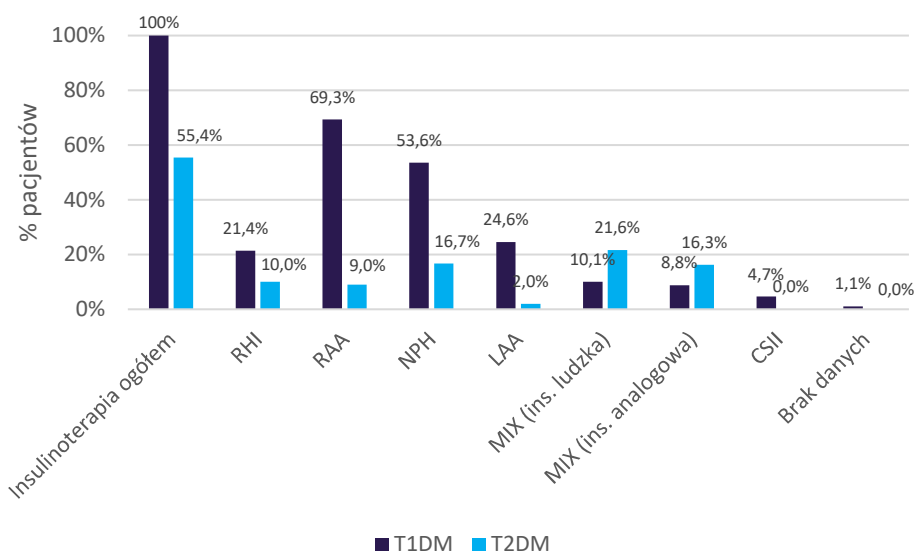
Tabela 12.
Odsetki pacjentów z T2DM leczonych danym schematem terapeutycznym zawierającym insulinę [43]

Schemat terapeutyczny	T2DM ogółem	T2DM na insulinoterapii
Monoterapia insulinami	20,9%	37,6%
Insulina + SU	3,0%	5,3%
Insulina + MET	20,3%	36,6%
Insulina + inhibitor α -glukozydazy	1,9%	3,4%
Insulina + MET + SU	6,9%	12,4%
Insulina + SU + inhibitor α -glukozydazy	0,7%	1,2%
Insulina + MET + inhibitor α -glukozydazy	1,4%	2,5%
Insulina + MET + SU + inhibitor α -glukozydazy	0,5%	0,9%
Insulina + OAD	34,6%	62,4%

Wykres 1.
Odsetek pacjentów z T2DM leczonych danym lekiem przeciwcukrzycowym nieinsulinowym (z lub bez insuliny) [43]



Wykres 2.
Odsetek pacjentów leczonych danym rodzajem insuliny [43]

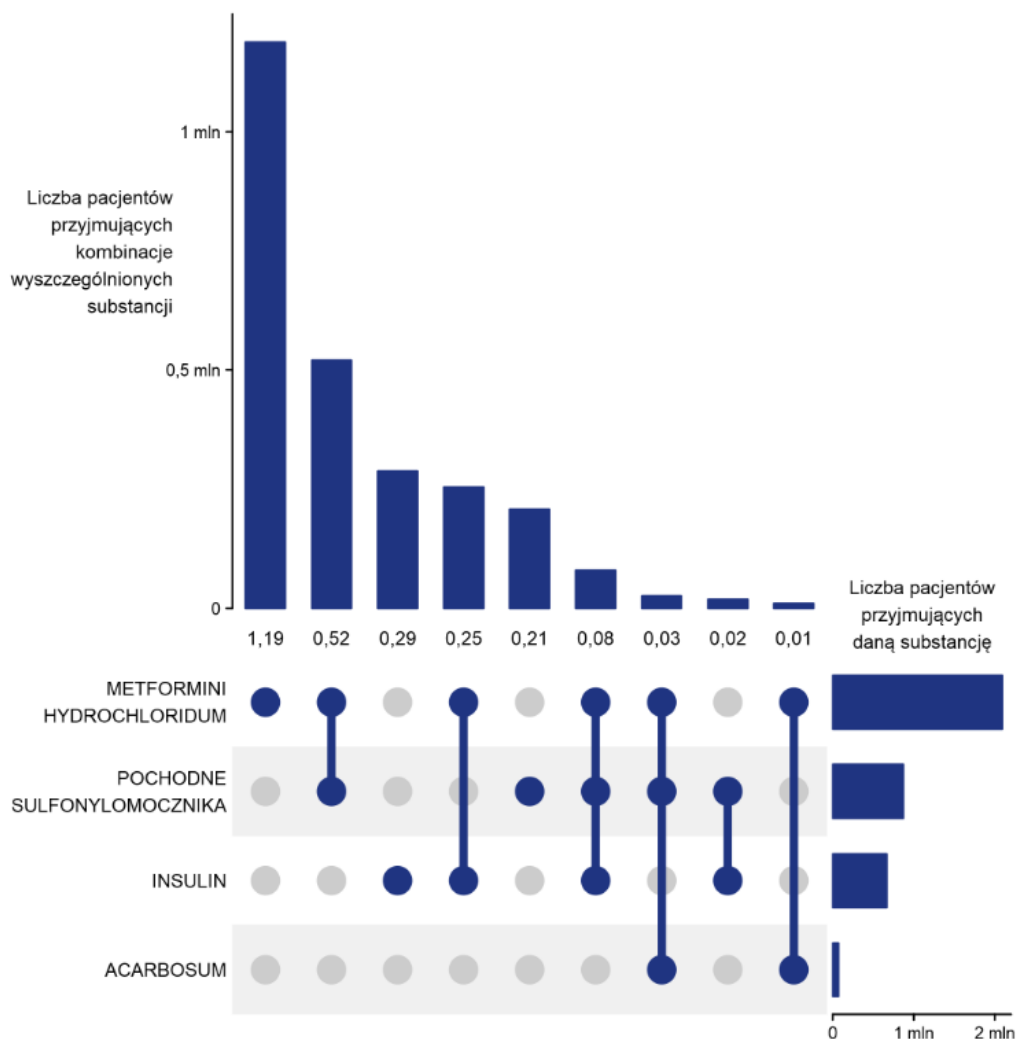


RHI – krótkodziałająca insulina ludzka; RAA – szybko działająca insulina analogowa; CSII – ciągły podskórny wlew insuliny

W 2019 roku opublikowany został raport NFZ, w którym zebrano informacje o udzielonych w 2018 roku świadczeniach u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie, w 2018 roku, wśród dorosłych chorych, najwięcej osób realizowało recepty na MET (2,1 mln). U pacjentów, którzy nie stosowali insuliny najczęstszym połączeniem leków był schemat MET + SU – blisko 520 tys. chorych wykupywało recepty z taką kombinacją substancji czynnych. Około 250 tys. chorych realizowało recepty wyłącznie na SU, 3 tys. na kombinację MET, SU i akarbozę, zaś około 1 tys. na MET i akarbozę. Na tej podstawie można wnioskować, że spośród chorych na cukrzycę, monoterapię MET przyjmowało 46%, monoterapię SU 8%, zaś połączenie MET + SU – 20%. Dużo rzadziej stosowane były schematy złożone z akarbożą, w tym schemat trójlekowy MET + SU + akarboza (1,2%) oraz MET + akarboza (0,4%). Insulinę przyjmowało 660 tys. pacjentów, spośród nich 45% nie stosowało innych przeciwcukrzycowych substancji czynnych.

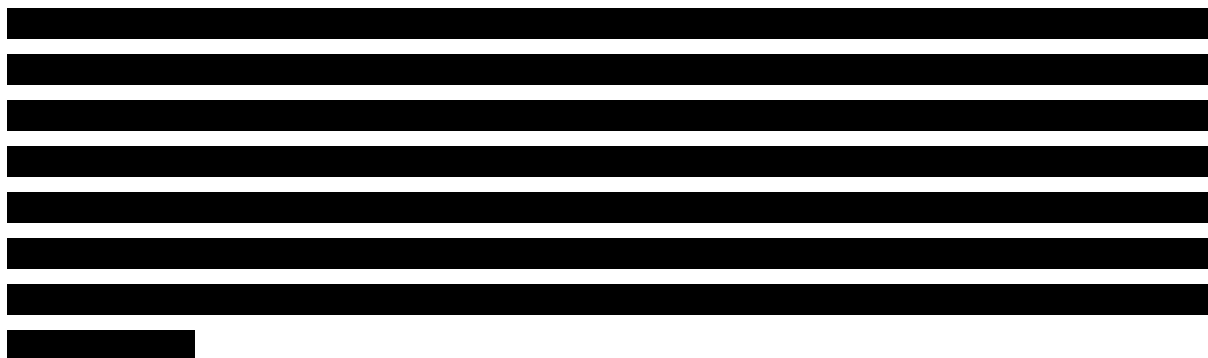
Najczęściej dodanym lekiem do insulinoterapii była MET, takie połączenie stosowało około 250 tys. pacjentów (Rysunek 7). W raporcie nie podano informacji na temat liczby pacjentów leczonych poszczególnymi typami insuliny [6].

Rysunek 7.
Najczęstsze połączenia substancji czynnych stosowanych w leczeniu cukrzycy przez dorosłych pacjentów (2018 r.)



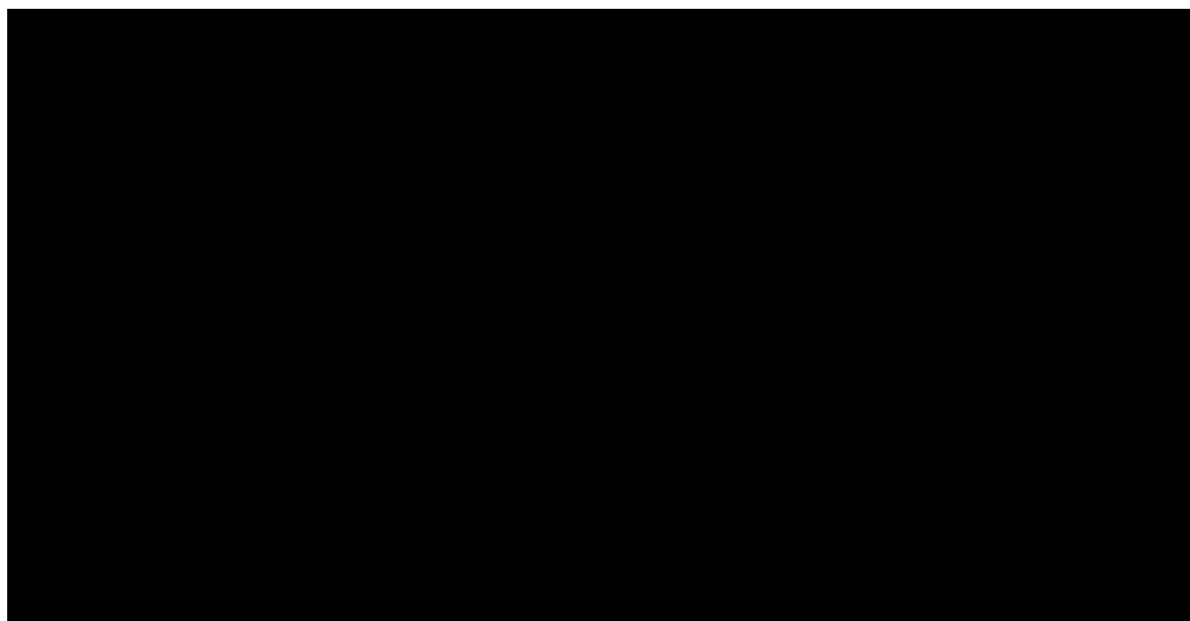
Źródło: Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca [6]

[Redacted content]



Wykres 3.

Udział grup lekowych i typów insulín w terapii T2DM (badanie PDS) [44]



RHI – krótkodziałająca insulina ludzka; RAA – szybko działająca insulina analogowa

Wykres 4.



7. Dostępne dowody naukowe dla terapii IGlarLixi

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej (PUBMED oraz *clinicaltrials.gov*) odnaleziono 4 opublikowane badania kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi w populacji pacjentów z T2DM: LixiLan-O [45], LixiLan-G [46], LixiLan-L [47] oraz SoliMix [48, 49]. Wszystkie stanowiły randomizowane, niezaślepienie wielośrodkowe próby kliniczne.

Badanie **LixiLan-O** obejmowało populację dorosłych pacjentów z niekontrolowaną glikemią pomimo stosowania MET lub MET w połączeniu z drugim OAD (SU, glinidy, SGLT-2, DPP-4). Do badania włączani byli pacjenci z wyjściową wartością HbA1c mieszczącą się w zakresie $\geq 7,5\%$ do $\leq 10\%$ w przypadku chorych leczonych MET oraz $\geq 7,0\%$ do $\leq 9\%$ w przypadku chorych leczonych MET i drugim OAD. Po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali MET w dawce ≥ 1500 mg/dobę, chorzy u których HbA1c pozostawała w zakresie 7–10% byli randomizowani do jednej z 3 grup w stosunku 2:2:1: IGlarLixi, IGlar lub Lixi (we wszystkich grupach kontynuowano terapię MET). W badaniu uczestniczyło 1170 pacjentów, okres interwencji wyniósł 30 tyg. [45].

Do badania **LixiLan-G** włączani byli pacjenci, u których HbA1c mieściła się w zakresie 7–9% pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami GLP-1. Pacjenci w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup, w pierwszej stosowano IGlarLixi, natomiast w drugiej kontynuowano dotychczasową terapię GLP-1. W obu grupach wcześniejsza terapia OAD była kontynuowana bez modyfikacji. Badanie składało się z dwóch faz: tj. 26-tygodniowej fazy randomizowanej oraz fazy przedłużonej (jednoramienne), w której pacjenci zrandomizowani pierwotnie do grupy IGlarLixi kontynuowali terapię przez kolejnych 26 tygodni. W badaniu uczestniczyło 514 pacjentów [46].

Badanie **LixiLan-L** obejmowało pacjentów leczonych BI przez co najmniej 6 miesięcy w dawce mieszczącej się w granicach 15–40 j./dobę w ciągu ostatnich 2 miesięcy. Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia, wzięli udział w 6-tygodniowej fazie *run-in*, w której wszyscy otrzymywali IGlar. Do dalszego etapu (randomizowanego) włączani byli pacjenci, u których pod koniec fazy *run-in* wartość HbA1c mieściła się w granicach 7–10%, średnia stężenie glukozy w samodzielnym pomiarze (SMPG) wynosiła ≤ 140 mg/dl, a dawka IGlar wynosiła 20–50 j./dobę. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: IGlarLixi lub IGlar, w obu grupach chorzy kontynuowali terapię MET. W badaniu uczestniczyło 736 pacjentów, a okres interwencji wyniósł 30 tyg. [47].

W badaniu **SoliMix** uczestniczyli pacjenci z T2DM zdiagnozowaną >1 rok przed skринingiem, u których poziom HbA1c wynosił 7,5–10,0% (58,5–85,8 mmol/mol) mimo leczenia insuliną bazową w stabilnej dawce ($\pm 20\%$; 20–50 U) w skojarzeniu z OAD (MET \pm inhibitor SGLT2). Pacjentów przydzielono do

jednej z dwóch grup: IGlarLixi oraz MIX (BIAsp 30). W obu grupach kontynuowano terapię OAD. W badaniu uczestniczyło 887 pacjentów, a okres interwencji wynosił 26 tyg. [48, 49].

Odnaleziono również badania przeprowadzone w populacji japońskiej, w których oceniano terapię w dawkach innych niż zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej, dlatego prace te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie [50–52].

Skróconą charakterystykę opublikowanych badań przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Zestawienie dowodów naukowych dla IGlarLixi

	Populacja po niepowodzeniu OAD	Populacja po niepowodzeniu GLP-1	Populacja po niepowodzeniu BI	
Badanie	LixiLan-O [45]	LixiLan-G [46]	LixiLan-L [47]	SoliMix [48, 49]
Populacja	Wcześniejsza terapia MET ± drugi OAD (SU, glinidy, SGLT-2, DPP-4), HbA1c 7,5–10% u pacjentów leczonych MET lub 7,0–9,0% u pacjentów leczonych MET+OAD	Terapia maksymalnymi tolerowanymi dawkami GLP-1 (liraglutidem 1x/dobę, eksenatydem 2x/dobę, eksenatydem 1x/tydz., a biglutydem 1x/tydz., dulaglutydem 1x/tydz.) + MET ± pioglitazon ± SGLT-2, HbA1c 7,0–9,0%	Wcześniejsza terapia BI (IGlar, detemir, NPH) w stabilnych dawkach 15-40 j./dobę ± OAD (MET, SU, glinidy, SGLT-2, DPP-4), HbA1c 7,0–10,0% (na koniec fazy run in)	Wcześniejsza terapia BI (IGlar, detemir, NPH) w stabilnych dawkach 20-50 j./dobę ± 1–2 OAD (MET ± SGLT-2), HbA1c 7,5–10%
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • IGlarLixi + MET • IGlar + MET • Lixi + MET 	<ul style="list-style-type: none"> • IGlarLixi + MET ± pioglitazon ± SGLT-2 • GLP-1 (kontynuacja wcześniejszej terapii) + MET ± pioglitazon ± SGLT-2 	<ul style="list-style-type: none"> • IGlarLixi ± MET • IGlar ± MET 	<ul style="list-style-type: none"> • IGlarLixi + MET ± SGLT-2 • BIAsp70/30 + MET ± SGLT-2
Okres obserwacji	30 tyg. (+ 4 tyg. run in)	26 tyg. RCT + 26 tyg. faza przedłużona	30 tyg. (+ 6 tyg. run in)	26 tyg.
Metodyka	RCT, niezaślepienie, wieloośrodkowe, III fazy, non-inferiority (vs IGlar), superiority (vs Lixi)	RCT, niezaślepienie, wieloośrodkowe, III fazy, superiority	RCT, niezaślepienie, wieloośrodkowe, III fazy, superiority	RCT, niezaślepienie, wieloośrodkowe, fazy IIIb, non-inferiority/superiority
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana 2-h PPG • Zmiana masy ciała • 7-punktowy profil SMPG • Zmiana FPG • % pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% i ≤6,5%, • Inne złożone punkty końcowe • Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana 2-h PPG • Zmiana masy ciała • 7-punktowy profil SMPG • Zmiana FPG • % pacjentów osiągających HbA1c <7% i ≤6,5%, • Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana 2-h PPG • Zmiana masy ciała • 7-punktowy profil SMPG • Zmiana FPG • % pacjentów osiągających HbA1c <7% i ≤6,5%, • Inne złożone punkty końcowe • Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana poziomu HbA1c • Zmiana masy ciała • % pacjentów osiągających HbA1c <7% i ≤6,5% • Inne złożone punkty końcowe • zmiana FPG • Jakość życia • Profil bezpieczeństwa
Dodatkowe wyniki w podgrupach	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C (<8%, ≥8%, ≥9%) • BMI (<30, ≥30 kg/m²) • Wiek ≥65 lat • Czas trwania choroby (<7, ≥7 lat) • Terapia ≥2 OADs przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesne stosowanie IGlarLixi i SGLT-2 + MET (dane dla 26 pacjentów) 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C (<8%, ≥8%≤9%, >9%) • BMI (<30, ≥30 kg/m²) • Wiek ≥65 lat • Czas trwania choroby (<10, ≥10 lat) 	bd

PPG – stężenie glukozy poposi kowej; SMPG – samodzielny pomiar glukozy; FPG – stężenie glukozy na czczo

8. Niezaspokojone potrzeby pacjentów

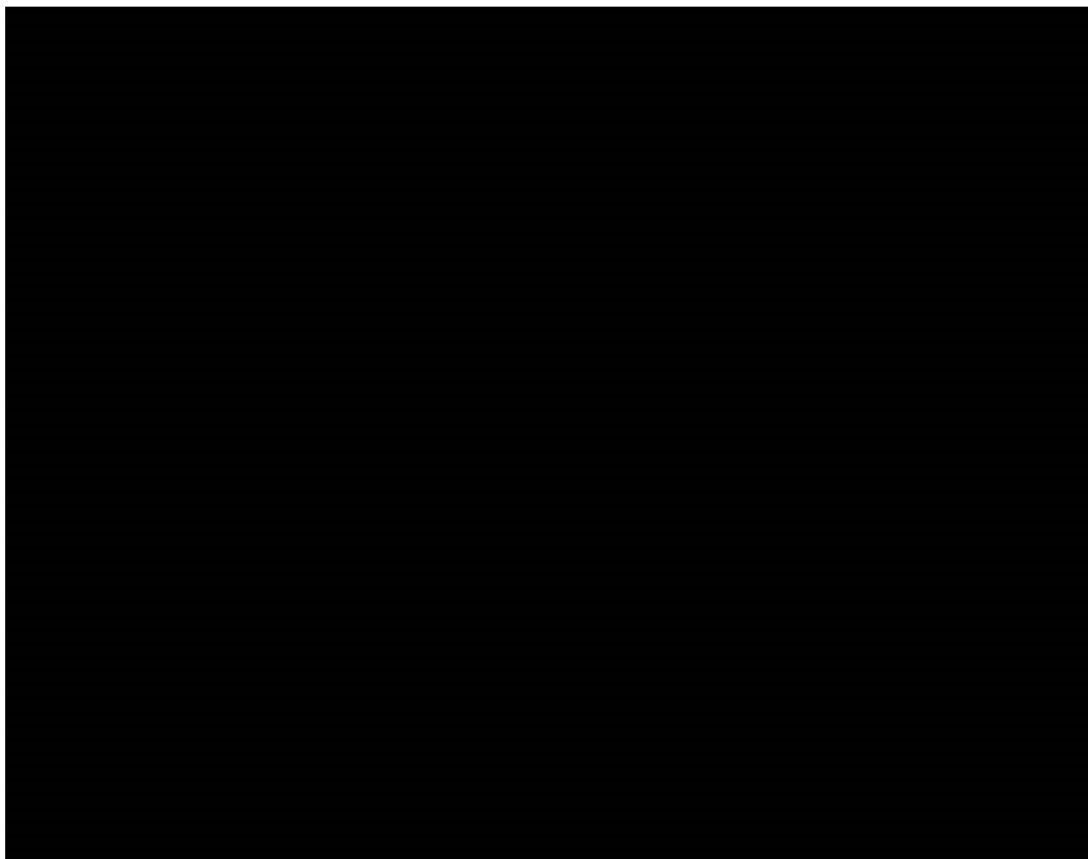
Rosnące globalne obciążenie T2DM sprawia, że choroba budzi poważne obawy na poziomie indywidualnego pacjenta, a także zdrowia publicznego, stanowiąc jeden z istotniejszych problemów zdrowotnych wskazywanych w polskim systemie ochrony zdrowia. Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu cukrzycy stanowi jeden z głównych priorytetów zdrowotnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 roku [53].

Progresywny charakter T2DM sprawia, że wyrównanie metaboliczne cukrzycy z czasem się pogarsza. W celu uzyskania lub utrzymania prawidłowej kontroli glikemii, średnio co 3–4 lata, konieczna jest zmiana aktualnego schematu na inny, bardziej zintensyfikowany. Złożona patofizjologia T2DM powoduje konieczność stosowania leków o różnych mechanizmach działania, a do skutecznej kontroli T2DM wymagana jest zatem stała podaż nowych leków. Biorąc pod uwagę potrzebę terapii wielolekowej nadal istnieją znaczne niezaspokojone potrzeby pacjentów [54].

U pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą, pomimo przyjmowania prostej insulinoterapii w postaci BI, konieczne jest zintensyfikowanie schematu leczenia, zwykle poprzez dodanie insuliny posiłkowej do istniejącego schematu lub rozpoczęcie terapii mieszankami insulinowymi przyjmowanymi 2 razy na dobę. Moment przejścia z insulinoterapii prostej na bardziej złożone schematy bardzo często jest odraczany, po części z powodu obawy przed możliwymi działaniami niepożądanymi w postaci epizodów hipoglikemii, czy wzrostu masy ciała. Ważnym czynnikiem jest również niechęć pacjentów do stosowania wielokrotnych iniekcji, gdyż powoduje to pogorszenie komfortu życia, zwłaszcza u osób aktywnych, prowadzących nieregularny tryb życia.



Rysunek 8.



Podsumowując, prosta, mniej uciążliwa terapia iniekcyjna, podawana 1 raz na dobę, która wiąże się z mniejszym ryzykiem przyrostu masy ciała i mniejszą częstością hipoglikemii, może zmniejszyć te obawy zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów i zapewne stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych. Objęcie refundacją IGlarLixi może zatem zwiększyć skłonność pacjentów i lekarzy do szybszej intensyfikacji terapii, a dzięki temu zwiększyć szansę na osiągnięcie docelowych wartości HbA1c, poprawiając rokowanie chorych i redukując ryzyko późnych powikłań cukrzycy [55, 56].

9. Definiowanie problemu decyzyjnego

9.1. Populacja docelowa

Dorośli z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c >7%.

Uzasadnienie:

Zgodnie z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym IGlarLixi może być stosowana u wszystkich pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM. Program badawczy dla IGlarLixi uwzględnia trzy populacje pacjentów, tj.: 1) po niepowodzeniu terapii OAD; 2) po niepowodzeniu terapii lekami z grupy GLP-1 RA; oraz 3) po niepowodzeniu terapii BI stosowanej w połączeniu z OAD. Wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają możliwość stosowania terapii skojarzonej BI + GLP-1 RA we wszystkich trzech wymienionych populacjach. Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne wskazują, że schemat BI + GLP-1 RA może być zastosowany u pacjentów, u których konieczna jest intensyfikacja terapii GLP-1 RA poprzez dodanie do niej BI lub też u pacjentów leczonych BI (bez GLP-1 RA) poprzez dodanie GLP-1 RA, co w tym przypadku pozwoli na opóźnienie wprowadzenia złożonej insulinoterapii. Jedynie w szczególnych przypadkach (u pacjentów z HbA1c >10% lub >2% wartości docelowej pomimo stosowania terapii dwu- lub trójlekowej OAD) terapia BI + GLP-1 RA może być wdrożona na wcześniejszym etapie, tj. po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem OAD. Analiza rekomendacji finansowych wskazuje, że większość zagranicznych agencji rozpatrywała zasadność finansowania leku w populacji po niepowodzeniu leczenia BI. Biorąc pod uwagę bardzo liczną populację pacjentów z T2DM finansowanie IGlarLixi w całej zarejestrowanej populacji chorych związane byłoby ze znacznym obciążeniem dla płatnika publicznego. W takiej sytuacji refundacją w pierwszej kolejności należy obejmować populację chorych o jak największych niezaspokojonych potrzebach medycznych. W tym przypadku jest to grupa osób z niedostatecznie kontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI, dla których dostępne w Polsce schematy terapeutyczne obejmują głównie insulinoterapię złożoną (np. schemat BI + bolus lub MIX), z którą związane jest ryzyko zdarzeń niepożądanych, w szczególności hipoglikemii i wzrostu masy ciała.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, populację docelową dla IGlarLixi w ramach analiz HTA stanowią będą chorzy z niedostatecznie kontrolowaną T2DM, rozumianą jako HbA1c >7%, pomimo leczenia BI w połączeniu z co najmniej 1 OAD.

9.2. Interwencja

Preparat złożony zawierający insulinę glargine w połączeniu z liksysenatydem (IGlarLixi) w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt Suliqua) w połączeniu z MET lub MET z inhibitorami SGLT-2, zgodnie z ChPL.

9.3. Komparatory

Komparatory dla IGlarLixi w ramach analiz HTA będą stanowiły następujące schematy terapeutyczne:

- LAA ± OAD;
- BI + bolus 1–3 razy / dobę ± OAD;
- MIX ± OAD;
- IDegAsp ± OAD.

Uzasadnienie:

W przypadku niepowodzenia terapii z zastosowaniem BI (NPH lub LAA) pacjenci w Polsce mają możliwość leczenia jednym z kilku schematów terapeutycznych, zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, które są aktualnie finansowane ze środków publicznych:

- LAA ± OAD – w przypadku pacjentów **leczonych wcześniej insuliną NPH** od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- BI + bolus 1–3 x/d ± OAD,
- MIX ± OAD:
 - mieszankami dwufazowymi (ludzkimi lub analogowymi),
 - mieszanką insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) – w przypadku pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Wszystkie wymienione powyżej schematy stanowią potencjalne komparatory w analizach HTA, gdyż terapia T2DM polega na intensyfikacji leczenia. W przypadku pacjentów realizujących schemat z NPH istnieje możliwość intensyfikacji poprzez zmianę preparatu z NPH na LAA, stąd schemat LAA + OAD należy traktować jako komparator. W pozostałych przypadkach intensyfikacja leczenia polega na zastąpieniu modelu prostego – modelem złożonym insulinoterapii. W warunkach polskich najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej schematem insulinowym jest schemat z wykorzystaniem MIX. Zatem **schemat terapeutyczny MIX ± OAD będzie stanowić główny komparator w przedmiotowej analizie HTA.**

Produkt IDegAsp klasyfikowany jest do grupy mieszanek insulinowych. Jednakże istotnie różni się składem w stosunku do pozostałych rodzajów mieszanek. IDegAsp w swoim składzie zawiera dwie

różne insuliny – komponent ultra-długodziałający (IDeg), jak i komponent szybko działający (IAsp). W analizie klinicznej przeprowadzonej na potrzeby oceny zasadności finansowania IDegAsp ze środków publicznych w Polsce wykazano ponadto, że produkt ten w stosunku do alternatywnego schematu MIX (BIAsp) charakteryzuje mniejsze ryzyko hipoglikemii, w tym hipoglikemii ciężkiej i nocnej, przy porównywalnej skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii [57]. Ponadto w Polsce produkt ten objęty jest finansowaniem ze środków publicznych w ramach innej niż pozostałe MIX grupy limitowej [33]. Ze względu na wspomniane różnice, zasadnym jest uwzględnienie produktu IDegAsp jako odrębny komparator w stosunku do pozostałych MIX.

Ponadto, u części pacjentów insulinoterapia złożona może być wdrażana poprzez, zazwyczaj stopniowe, dodawanie kolejnych iniekcji insuliny posiłkowej, dlatego komparatorem będą również schematy złożone z BI oraz od 1 do 3 iniekcji insuliny posiłkowej, przy czym należy mieć na uwadze, że 3 iniekcje insuliny w praktyce rzadko są wdrażane bezpośrednio po schemacie BI + OAD, a zatem schemat BI + bolus 3 x / d rzadko będzie zastępowany przez IGlarLixi.

Leki z grupy GLP-1 stosowane w schemacie GLP-1 + BI + OAD nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii medycznej w przedmiotowych analizach HTA. Aktualnie w Polsce agoniści GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd) są finansowane ze środków publicznych wyłącznie **u pacjentów przed włączeniem insuliny**, stosujących co najmniej dwa OAD od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc w **populacji rozbieżnej z wnioskowaną populacją docelową dla IGlarLixi**.

9.4. Punkty końcowe

Analiza badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem:

- zmiana HbA1c;
- zmiana poposiłkowego skoku glikemii (ang. *excursion*) oznaczanego 2 godziny po posiłku;
- zmiana 2-godzinnego PPG;
- zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG);
- zmiana SMPG;
- odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$;
- odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii;
- odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ bez wzrostu masy ciała;
- odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii;
- odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$
- zmiana masy ciała;
- zmiana dawki insuliny;
- jakość życia
- profil bezpieczeństwa:

- hipoglikemia (objawowa, ciężka),
- AE ogółem, SAE, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, szczególnie AE, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka).

Porównanie pośrednie:

- zmiana HbA1c,
- zmiana FPG,
- odsetek pacjentów z HbA1c <7%,
- odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%,
- zmiana dawki insuliny,
- zmiana masy ciała,
- jakość życia,
- profil bezpieczeństwa:
 - hipoglikemie (udokumentowane objawowe, nocne, ciężkie),
 - AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka).

Uzasadnienie:

Podstawową miarą skuteczności terapii w cukrzycy jest stopień wyrównania glikemii, tj. poziom glukozy we krwi lub w osoczu na czczo oraz poziom HbA1c osiągany w trakcie leczenia. Oznaczenie poziomu glukozy informuje, czy kontrola glikemii jest aktualnie utrzymana i czy nie jest konieczne modyfikowanie dawki. Poziom HbA1c odzwierciedla średnią glikemię we krwi z ostatnich 3 miesięcy, zatem jest wyznacznikiem długoterminowej kontroli glikemii. W niektórych przypadkach kontrola glikemii nie jest osiągana przy jednorazowym podaniu insuliny i wymaga intensyfikacji leczenia związanego ze wzrostem dobowego zapotrzebowania na insulinę. W związku z tym w analizie klinicznej ocenie poddana zostanie również końcowa dawka dobowo insuliny, na której pacjent osiągnął optymalizację leczenia.

Chorzy na cukrzycę obciążeni są wyjściowo ryzykiem nadwagi lub otyłości, a dodatkowo sama insulinoterapia powoduje wzrost masy ciała, w ramach analizy klinicznej pod uwagę brany będzie również wpływ terapii na przyrost masy ciała. Z lekami z grupy GLP-1 RA związane jest zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki, w związku z tym zdarzenia te również zostaną uwzględnione w analizie klinicznej. Dodatkowo istotnym z punktu widzenia analizy klinicznej jest wpływ terapii na ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii. Stan ten stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia, gdyż od stałych dostaw glukozy uzależniona jest praca układu nerwowego. W skrajnych przypadkach hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i stanowić zagrożenie życia. Występujące hipoglikemia powodują obniżenia jakości życia, a ponadto pacjenci doświadczający hipoglikemii zwykle mają również trudności

z uzyskaniem normoglikemii, gdyż w obawie przed kolejnymi epizodami hipoglikemii utrzymują wyższe niż zalecane wartości glikemii.

Oprócz wymienionych podstawowych parametrów, które będą brane pod uwagę przy ocenie względnej skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi i komparatorów (porównanie bezpośrednie i pośrednie), w analizie podstawowej, prezentującej wyniki porównań bezpośrednich uwzględnione zostaną dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Podejście to pozwoli na przedstawienie pełnego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi pochodzącego z najbardziej wiarygodnych badań klinicznych (badań RCT porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję z komparatorem). Do punktów końcowych w ocenie skuteczności będą należały dodatkowo: zmiana PPG, uzyskanie docelowych wartości HbA1c bez hipoglikemii i/lub wzrostu masy ciała, zmiana 2-godzinnej stężenia glukozy w osoczu, stężenie glukozy mierzone przez pacjenta (SMPG). W analizie bezpieczeństwa uwzględnione zostaną: AE ogółem (w tym ciężkie ogółem, prowadzące do zaprzestania terapii lub zgonu) oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane.

10. Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych

10.1. IGlarLixi (produkt Suliqua)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy; insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, długo działające, kod ATC: A10AE54 [22].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt leczniczy Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych o uzupełniających się wzajemnie mechanizmach działania, co sprzyja poprawie kontroli glikemii: insuliny glargine (analogu insuliny bazalnej) i liksysenatydu (agonisty receptora GLP-1) [22].

Insulina glargine

Podstawowe działanie polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową, oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę i proteolizę oraz nasila syntezę białek [22].

Liksyesenatyd

Agonista receptora GLP-1, stymuluje wydzielanie insuliny w przypadku zwiększonego stężenia glukozy we krwi; w przypadku normoglikemii nie wywiera takiego działania, co zmniejsza ryzyko hipoglikemii. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. Poprzez spowalnianie opróżniania żołądka, liksyesenatyd zmniejsza szybkość zwiększania glikemii poposiłkowej. Poprawia kontrolę glikemii u chorych na T2DM poprzez natychmiastowe i długotrwałe zmniejszenie stężenia glukozy zarówno po posiłku, jak i na czczo [22].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny glargine* i 150 mikrogramów liksyzenatydu w 3 ml roztworu. Każdy ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine i 50 mikrogramów liksyzenatydu. Każda dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny glargine i 0,5 mikrograma liksyzenatydu [22].

Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny glargine i 100 mikrogramów liksyzenatydu w 3 ml roztworu. Każdy ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine i 33 mikrogramy liksyzenatydu. Każda dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny glargine i 0,33 mikrograma liksyzenatydu [22].

Insulina glargine jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*. Okienko dawki na wstrzykiwaczu wskazuje liczbę dawek jednostkowych. Substancje pomocnicze to glicerol 85% metionina, chlorek cynku, stężony kwas solny, wodorotlenek sodu i woda. Każdy ml zawiera 2,7 miligrama metakrezolu [22].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Suliqua jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami SGLT-2 [22].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt Suliqua należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch, mięsień naramienny lub udo. Produkt jest dostępny w dwóch wstrzykiwaczach, tj. odpowiednio wstrzykiwacz (10–40) i wstrzykiwacz (30–60), które zapewniają inne opcje dawkowania. Różnice pomiędzy mocami dawek wstrzykiwaczy wynikają z ich zakresów dawkowania.

- 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 10–40 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 5–20 mikrogramami liksyzenatydu (wstrzykiwacz Suliqua (10–40)).
- 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 30–60 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 10–20 mikrogramami liksyzenatydu (wstrzykiwacz Suliqua (30–60)) [22].

Dawkę należy ustalać indywidualnie, na podstawie odpowiedzi klinicznej i dostosowywać do zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Dawka liksyzenatydu jest zwiększana lub zmniejszana łącznie z dawką insuliny glargine i zależy również od tego, który wstrzykiwacz jest stosowany [22].

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Suliqua należy przerwać leczenie insuliną bazalną lub agonistą receptora GLP-1 lub doustnego produktu leczniczego zmniejszającego stężenie glukozy, innego niż metformina i inhibitory SGLT-2. Dawka początkowa produktu leczniczego Suliqua zależy od dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego, przy czym nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej 10 mikrogramów liksyzenatydu [22].

Tabela 14.
Dawkowanie produktu leczniczego Suliqua

Dotychczasowe leczenie	Pacjenci nieleczeni dotychczas insuliną (Doustne leczenie przeciwcukrzycowe lub leczenie agonistą receptora GLP-1)	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ^b ≥20 do	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ^b ≥30 do ≤60 jednostek
Dawka początkowa i wstrzykiwacz	Suliqua wstrzykiwacz (10-40)	10 dawek jednostkowych (10 jednostek/5 µg) ^a	20 dawek jednostkowych (20 jednostek/10 µg) ^a
	Suliqua wstrzykiwacz (30-60)	-	30 dawek jednostkowych (30 jednostek/10 µg) ^a

a) Jednostki insuliny glargine (100 jednostek/ml)/µg liksysenatydu

b) Jeżeli była stosowana inna insulina bazalna: W przypadku insuliny bazalnej stosowanej dwa razy na dobę lub insuliny glargine (300 jednostek/ml) dotychczas stosowaną całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć o 20%, w celu ustalenia dawki początkowej produktu leczniczego Suliqua. W przypadku każdej innej insuliny bazalnej należy zastosować tę samą zasadę, jak w odniesieniu do insuliny glargine (100 jednostek/ml).

Maksymalna dawka dobową wynosi 60 jednostek insuliny glargine i 20 mikrogramów liksysenatydu, co odpowiada 60 dawkom jednostkowym. Produkt leczniczy Suliqua należy wstrzykiwać raz na dobę w ciągu godziny poprzedzającej posiłek. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek przed tym samym posiłkiem każdego dnia [22].

Zaleca się optymalizację kontroli glikemii poprzez dostosowywanie dawki w zależności od stężenia glukozy w osoczu na czczo. Zaleca się ściśle kontrolowanie glikemii w czasie zmiany leczenia i w trakcie kilku kolejnych tygodni:

- jeżeli pacjent rozpoczyna leczenie od stosowania wstrzykiwacza Suliqua (10–40), umożliwia on zwiększenie dawki do 40 dawek jednostkowych;
- w przypadku dawek >40 dawek jednostkowych na dobę dostosowywanie dawki należy kontynuować wstrzykiwaczem Suliqua (30–60);
- jeżeli pacjent rozpoczyna leczenie od stosowania wstrzykiwacza Suliqua (30–60), umożliwia on zwiększenie dawki do 60 dawek jednostkowych;
- w przypadku zapotrzebowania >60 dawek jednostkowych na dobę produktu leczniczego Suliqua nie należy stosować [22].

Zmiana wielkości dawki lub godziny podawania leku przez pacjenta możliwa jest wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza i odpowiednim kontrolowaniem stężenia glukozy [22].

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dawkę należy dostosowywać indywidualnie, na podstawie kontroli stężenia glukozy. U osób w podeszłym wieku postępujące pogarszanie się czynności nerek może prowadzić do stopniowego zmniejszania się zapotrzebowania na insulinę. W przypadku liksysenatydu nie ma konieczności dostosowania dawki do wieku pacjenta [22].

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego Suliqua u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek i ze schyłkową niewydolnością nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia w stosowaniu u nich liksysenatydu. Nie jest wymagane dostosowywanie dawki liksysenatydu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone, wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, stosujących produkt Suliqua może być konieczne częste kontrolowanie stężenia glukozy i dostosowywanie dawki [22].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki liksysenatydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone ze względu na osłabioną zdolność do glukoneogenezy i wolniejszy metabolizm insuliny. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne częste kontrolowanie stężenia glukozy i dostosowanie dawek [22].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie należy stosować produktu leczniczego Suliqua w ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie produktem leczniczym [22].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

Produktu leczniczego Suliqua nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych [22].

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka produktu Suliqua jest większa niż wymagana. Należy monitorować u pacjenta czynniki zwiększające jego podatność na hipoglikemię, które mogą wymagać korekty dawkowania. Należą do nich:

- zmiana miejsca wstrzykiwania produktu leczniczego;
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres);

- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny;
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka);
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków;
- opuszczenie posiłków;
- spożycie alkoholu;
- określone niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej lub niewydolność kory nadnerczy);
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych;
- skojarzenie liksysenatydu i (lub) insuliny z pochodną sulfonylomocznika może powodować zwiększone ryzyko hipoglikemii. Z tego względu produktu leczniczego Suliqua nie należy stosować w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika [22].

Ostre zapalenie trzustki

Zgłoszono kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liksysenatydu, chociaż związek przyczynowy nie został ustalony. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach: stałym, silnym bólu brzucha. Gdy istnieje podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania liksysenatydu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia liksysenatydem. Należy zachować ostrożność, stosując ten produkt leczniczy u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie trzustki [22].

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Produktu leczniczego Suliqua nie badano u pacjentów z ciężką chorobą układu pokarmowego, w tym z ciężką gastroparezą, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Suliqua w tej grupie pacjentów [22].

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane stosowanie produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek [22].

Równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy Suliqua należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w żołądku i jelitach, wymagające uważnego monitorowania pacjenta lub produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym [22].

Odwodnienie

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Suliqua powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, a także o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia odwodnienia [22].

Powstawanie przeciwciał

Podawanie produktu leczniczego Suliqua może spowodować powstawanie przeciwciał przeciwko insulinie glargine i/lub liksysenatydowi. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność dostosowania dawki produktu Suliqua w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii [22].

Unikanie błędów w leczeniu

Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety wstrzykiwacza przed każdym wstrzyknięciem, aby uniknąć pomylenia dwóch różnych mocy dawki produktu leczniczego Suliqua i pomylenia tego produktu z innymi iniekcyjnymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [22].

Populacje niebadane

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Suliqua w skojarzeniu z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami i pioglitazonem [22].

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Ten produkt leczniczy zawiera metakrezol, który może wywoływać reakcje alergiczne [22].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia produktem leczniczym Suliqua były hipoglikemia oraz działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

Tabela 15.
Działania niepożądane produktu leczniczego Suliqua [22]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			Częstość nieznaną
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	zapalenie jamy nosowo-gardłowej zakażenie górnych dróg oddechowych	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	pokrzywka	-
Zaburzenia metabolizmu	hipoglikemia	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy	ból głowy	-

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbędnie często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	-	nudności biegunka wymioty	niestrawność ból brzucha	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	-	amyloidozę skórną lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	zmęczenie	-

Hipoglikemia

W poniższej tabeli podano wskaźniki częstości występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii ($\leq 3,9$ mmol/l) i ciężkiej hipoglikemii po stosowaniu produktu Suliqua i leku porównawczego [22].

Tabela 16.
Częstość występowania objawowej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii po stosowaniu produktu leczniczego Suliqua [22]

	Pacjenci nieleczeni dotychczas insuliną			Zmiana leczenia z insuliny bazalnej		Zmiana z agonisty receptora GLP-1	
	Suliqua	Insulina glargine	Liksyesenatyd	Suliqua	Insulina glargine	Suliqua	Agonista receptora GLP-1
N	469	467	233	365	365	255	256
Udokumentowana objawowa hipoglikemia^a							
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Zdarzenia na pacjentorok, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Ciężka hipoglikemia^{**}							
Zdarzenia na pacjentorok, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0

a) Za udokumentowaną objawową hipoglikemię uznawano zdarzenie, w trakcie którego typowym objawom hipoglikemii towarzyszyło stężenie glukozy oznaczone w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l. ** Za ciężką objawową hipoglikemię uznawano zdarzenie wymagające pomocy drugiej osoby w celu czynnego podania węglowodanów, glukagonu bądź też podjęcia innych działań resuscytacyjnych.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2017 roku.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Suliqua nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

10.2. Insuliny ludzkie**GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Nazwy handlowe, grupy farmakoterapeutyczne oraz kody ATC insulin ludzkich przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Kody grup farmaceutycznych insulin ludzkich [58–70]

Insulina	Średnio długodziałające insuliny izofanowe (NPH, ang. <i>neutral protamin Hagedorn</i>)	Zwykła insulina ludzka (RHI, ang. <i>regular human insulin</i>)	Dwufazowe insuliny ludzkie (BHI, ang. <i>biosynthetic human insulin</i>)
Nazwa handlowa	Insuman Basal; Humulin N, Polhumin N; Insulatard Penfill; Gensulin N	Actrapid Penfill; Gensulin R; Humulin R; Insuman Rapid; Polhumin R	Gensulin M 30,40,50; Humulin M3; Insuman Comb 25; Mixtard 30,40,50 Penfill; Polhumin Mix-2,3,4,5
Grupa farmakoterapeutyczna	Insuliny i analogi do wstrzykiwań umiarkowanie szybko działające	Insuliny i analogi do wstrzykiwań, szybko działające	Insuliny i analogi do wstrzykiwań, średnio lub długo działające w połączeniu z szybko działającymi
Kod ATC	A10AC01	A10AB01	A10AD01

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania insulin ludzkich:

- obniża stężenie glukozy, wywiera działanie anaboliczne i zmniejsza katabolizm,
- zwiększa transport glukozy do komórek i nasila syntezę glikogenu w tkance mięśniowej i wątrobie, poprawia wykorzystanie pirogronianów,
- zmniejsza glikogenolizę i glikoneogenezę,
- zwiększa lipogenezę w wątrobie i tkance tłuszczowej, hamuje lipolizę,
- zwiększa wychwyt aminokwasów i syntezę białek,
- wzmacnia wychwyt potasu do komórek [58–70].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Postać farmaceutyczną poszczególnych insulin przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18.
Postać farmaceutyczna insuliny ludzkiej

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Insuliny NPH	
Insuman Basal [64]	<p>Jedna j.m. odpowiada 0,035 mg bezwodnej insuliny ludzkiej. Insuman Basal jest zawiesiną insuliny izofanowej. Po odtworzeniu, jednolicie mleczna zawiesina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuman Basal 40 j.m./ml w fiolce, • Insuman Basal 100 j.m./ml w fiolce, • Insuman Basal 100 j.m/ml we wkładzie, • Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml we wstrzykiwaczu.
Humulin N [62]	<ul style="list-style-type: none"> • Humulin N, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Jałowa zawiesina białego krystalicznego osadu izofanowej ludzkiej insuliny w izotonicznym buforze fosforanowym o pH 6,9-7,5.
Polhumin N [70]	<ul style="list-style-type: none"> • Polhumin N, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań. Biała, obojętna, jałowa, wodna zawiesina insuliny ludzkiej we wkładzie o pH 6,9-7,8.
Insulatard [63]	<ul style="list-style-type: none"> • Insulatard 40 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce, • Insulatard 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce, • Insulatard Penfill 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, • Insulatard InnoLet 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, • Insulatard FlexPen100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.
Gensulin N [60]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce
Insuliny RHI	
Actrapid [58]	<ul style="list-style-type: none"> • Actrapid 40 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce, • Actrapid 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce, • Actrapid Penfill 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, • Actrapid InnoLet 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, • Actrapid FlexPen100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Insuman Rapid [66]	<ul style="list-style-type: none"> • Insuman Rapid 40 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce, • Insuman Rapid 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce, • Insuman Rapid 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, • Insuman Rapid 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, • Insuman Rapid 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza OptiClik, • Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Polhumin R [69]	<ul style="list-style-type: none"> • Polhumin R, 100 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań. Bezbarwny, obojętny, jałowy wodny roztwór insuliny ludzkiej we wkładzie o pH 6,9-7,8.
Gensulin R [61]	<ul style="list-style-type: none"> • Gensulin R, 100 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Jałowy, przezroczysty, bezbarwny, roztwór wodny ludzkiej insuliny o pH 7-7,6.
Humulin R [62]	<ul style="list-style-type: none"> • Humulin R, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Jałowy, przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny ludzkiej insuliny o pH 7-7,8.
Insuliny BHI	
Humulin M3 [62]	<ul style="list-style-type: none"> • Humulin M3 (30/70), 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Jałowa zawiesina ludzkiej insuliny o pH 6,9-7,5 zawierająca 30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej.
Polhumin Mix [68]	<ul style="list-style-type: none"> • Polhumin Mix-2, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań, • Polhumin Mix-3, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań • Polhumin Mix-4, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań, • Polhumin Mix-5, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Mixtard [67]	<ul style="list-style-type: none"> • Mixtard 30, 40 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań, • Mixtard 30, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań, • Mixtard 30 Penfill, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, • Mixtard 40 Penfill, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, • Mixtard 50 Penfill, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, • Mixtard 30 InnoLet, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu, • Mixtard 30 FlexPen, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insuman Comb [65]	<ul style="list-style-type: none"> • Insuman Comb 25, 40 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań w fiolce, • Insuman Comb, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań w fiolce, • Insuman Comb 25, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, • Insuman Comb 25 SoloStar, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Gensulin M [59]	<ul style="list-style-type: none"> • Gensulin M30 (30/70) 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Jałowa zawiesina ludzkiej insuliny o pH 7-7,6 zawierająca 30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Insuliny ludzkie wskazane są w leczeniu pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Produkty Humalin oraz Gensulin wskazane są również w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży [58–70].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie insuliny jest indywidualne dla każdego pacjenta. Dawkę insuliny określa się na podstawie wieku pacjenta, aktywności ruchowej, stanu zdrowia (np. występowanie niewydolności nerek), jak również stosowania innych leków. Dokładną dawkę insuliny należy określić na podstawie regularnego monitorowania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Informacja o dawkowaniu w przypadku szczególnych grup pacjentów dostępna jest w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych [58–70]. Sposób stosowania poszczególnych insulin przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19.
Sposób podania insulin ludzkich

Produkt leczniczy	Sposób podania
Insuliny NPH	
Insuman Basal [64]	Produkt Insuman Basal nie może być podawany dożylnie. Produktu Insuman Basal nie należy stosować w pompach infuzyjnych, a także w pompach insulinowych zewnętrznych lub w postaci implantu. Produkt leczniczy Insuman Basal podaje się podskórnie. Wchłanianie insuliny, a co za tym idzie, jej działanie obniżające stężenie glukozy we krwi różni się w zależności od okolic wstrzyknięcia (np. wchłanianie ze ściany brzucha w porównaniu z wchłanianiem z uda). Miejsce wstrzykiwania insuliny w obrębie danej okolicy należy zmieniać po każdym wstrzyknięciu.
Humulin N [62]	Humulin N należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można go także podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. Tej postaci nie można podawać dożylnie. Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Po wstrzyknięciu insuliny nie należy masować miejsca iniekcji. Schemat leczenia pacjenta powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb metabolicznych.

Produkt leczniczy	Sposób podania
Polhumin N [70]	Przed umieszczeniem wkładu zawierającego insulinę we wstrzykiwaczu do podawania insuliny, wkład należy kilkakrotnie obrócić do góry i na dół, tak by szklana kulka swobodnie mogła się przemieszczać od jednego do drugiego końca wkładu. Czynność tę należy wykonać kilkakrotnie (około 10 razy), aż do uzyskania jednorodnej mętnej lub mlecznej zawiesiny. Wstrzyknięcie należy wykonać pod kątem około 45 stopni.
Insulatard [63]	Produkt Insulatard jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawiesin insuliny dożylnie. Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru
Gensulin N [60]	Gensulin N należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można je także podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. Tych postaci insuliny nie można podawać dożylnie. Gensulin N można stosować w intensywnej insulinoterapii jako insulinę zapewniającą wydzielanie podstawowe insuliny. Gensulin N można stosować w inicjalizacji insulinoterapii w typie 2 cukrzycy. Najczęstszym algorytmem jest jedno wstrzyknięcie na dobę w godzinach wieczornych. Podanie podskórne należy wykonać w okolicy brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień.
Insuliny RHI	
Actrapid [58]	Actrapid jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, w udo, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięcia w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta. Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.
Insuman Rapid [66]	Produkt leczniczy Insuman Rapid podaje się podskórnie. Wchłanianie insuliny, a co za tym idzie, jej działanie obniżające stężenie glukozy we krwi różni się w zależności od okolic wstrzyknięcia (np. wchłanianie ze ściany brzucha w porównaniu z wchłanianiem z uda). Miejsca wstrzykiwania insuliny w obrębie danej okolicy należy zmieniać po każdym wstrzyknięciu.
Polhumin R [69]	Insulinę Polhumin R podaje się zazwyczaj podskórnie, a w klinicznie uzasadnionych przypadkach można podawać domięśniowo lub dożylnie. Podanie podskórnie należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu.
Gensulin R [61]	Insuline Gensulin R należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można ją również podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. W szczególnych okolicznościach można ją także podać dożylnie. Gensulin R można stosować w intensywnej insulinoterapii jako insulinę doposiłkową, prandialną. Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania insuliny Gensulin R nie wprowadzić igły do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu insuliny nie należy masować miejsca iniekcji. Gensulin R należy podawać w ciągu 15 min przed posiłkiem.
Humulin R [62]	Insulinę Humulin R należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można ją również podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. W szczególnych okolicznościach można ją także podać dożylnie.
Insuliny BHI	
Humulin M3 [62]	Humulin M3 (30/70) należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można go także podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. Tej postaci insuliny nie można podawać dożylnie. Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu. Insulina Humulin M3 (30/70) jest gotową mieszkanką insuliny rozpuszczalnej Humulin R i insuliny izofanowej Humulin N, przygotowaną tak, aby pacjent nie musiał sam mieszać produktów insuliny.
Polhumin Mix [68]	Polhumin Mix we wkładach przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Podanie podskórnie należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu
Mixtard [67]	Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę

Produkt leczniczy	Sposób podania
	pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.
Insuman Comb [65]	Produkt leczniczy Insuman Comb 25 nie może być podawany dożylnie. Produktu leczniczego Insuman Comb 25 nie należy stosować w pompach infuzyjnych, a także w pompach insulinowych zewnętrznych lub w postaci implantu. Produkt leczniczy Insuman Comb 25 podaje się podskórnie. Produktu leczniczego Insuman Comb 25 nie należy nigdy podawać dożylnie. Wchłanianie insuliny, a co za tym idzie, jej działanie obniżające stężenie glukozy we krwi różni się zależności od okolic wstrzyknięcia (np. wchłanianie ze ściany brzucha w porównaniu z wchłanianiem z uda). Miejsce wstrzykiwania insuliny w obrębie danej okolicy należy zmieniać po każdym wstrzyknięciu.
Gensulin M [59]	Gensulin M30 należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych, Pomimo że nie jest to zalecane, można je także podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. Tych postaci insuliny nie można podawać dożylnie, Gensulin M30 można stosować w klasycznej insulinoterapii. Najczęstszym algorytmem jest 1, 2 lub 3 wstrzyknięcia na dobę. Podanie podskórne należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górna część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego.

PRZECIWWSKAZANIA

Wspólne przeciwwskazania do stosowania insulin ludzkich obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dodatkowo, przeciwwskazaniem do stosowania produktów leczniczych Humulin, Polhumina oraz Gensulin jest hipoglikemia [58–70].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla insulin ludzkich zostały przedstawione w Tabeli 20.

Tabela 20.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insulin ludzkich [58–70]

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Zmiana innego typu insuliny na insulinę ludzką	Zmiana insuliny na inny typ lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), typu (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej), a także metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki. Konieczność skorygowania (np. zmniejszenia) dawki może być wyraźnie widoczna od razu po wprowadzeniu zmiany.
Hipoglikemia	Hipoglikemia może wystąpić po podaniu zbyt dużej dawki insuliny w stosunku do zapotrzebowania. Szczególnie w klinice obserwacji i monitorowania stężenia glukozy wymagają pacjenci, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne. Pacjentów należy poinformować w jakich okolicznościach początkowe objawy hipoglikemii mogą być mniej nasilone. Pierwsze objawy hipoglikemii mogą mieć nietypowy charakter, być mniej wyraźne lub mogą nie wystąpić wcale, jeżeli: występują u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę glikemii, hipoglikemia rozwija się stopniowo.
Hiperglikemia	Pojawiające się w trakcie leczenia insuliną nieprawidłowe, podwyższone stężenie glukozy we krwi. Do objawów hiperglikemii należą: nadmierne pragnienie, utrata apetytu, oddawanie dużych ilości moczu, uczucie zmęczenia, senność, suchość skóry i śluzówek. Długotrwała hiperglikemia może spowodować wystąpienie kwasicy ketonowej (zapach acetonu z ust, przyspieszenie i pogłębienie oddechu, obecność ciał ketonowych w moczu) lub śpiączki hiperglikemicznej. Stwierdzenie wyżej wymienionych objawów wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Jednoczesne stosowanie insuliny ludzkiej z pioglitazonem	Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną ludzką z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.
Współistniejące choroby	Współistniejące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczna jest zmiana dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach często wzrasta.
Błędy związane ze stosowaniem insuliny	Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w których inne postacie insuliny Insuman lub inne insuliny zostały przypadkowo podane. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny ludzkiej i innych insuliny.
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęki, świąd. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji.
Podróże	Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są podane według klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Częstość występowania hipoglikemii nie jest przedstawiana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej.

Tabela 21.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania insuliny ludzkiej

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Insuliny NPH		
Insuman Basal [64]	Często	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wstrząs, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego (hipotonia, obrzęk naczyń ruchomych, skurcz oskrzeli, uogólnione reakcje skórne), przeciwciała przeciwko insulinie, hipoglikemia, zatrzymanie sodu, retinopatia proliferacyjna, retinopatia cukrzycowa, zaburzenia widzenia, lipodystrofia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
Humulin N [62]	Często	Miejscowa reakcja
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Polhumin N [70]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Insulatard [63]	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, retinopatia cukrzycowa, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia), zaburzenia refrakcji
Gensulin N [60]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
Insuliny RHI		
Actrapid [58]	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia), zaburzenia refrakcji, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, retinopatia cukrzycowa
Insuman Rapid [66]	Często	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wstrząs, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego (hipotonia, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, uogólnione reakcje skórne), przeciwciała przeciwko insulinie, hipoglikemia, zatrzymanie sodu, retinopatia proliferacyjna, retinopatia cukrzycowa, zaburzenia widzenia, lipodystrofia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
Polhumin R [69]	Niezbyt często	Lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
Gensulin R, Humulin R [61, 62]	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
Insuliny BHI		
Humulin M3 [62]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
Polhumin Mix [68]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Mixtard [67]	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia), retinopatia cukrzycowa, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, zaburzenia refrakcji
Insuman Comb [65]	Często	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wstrząs, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Gensulin M [59]	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego (hipotonia, obrzęk naczyń i naczyń, skurcz oskrzeli, uogólnione reakcje skórne), przeciwciała przeciwko insulinie, hipoglikemia, zatrzymanie sodu, retinopatia proliferacyjna, retinopatia cukrzycowa, zaburzenia widzenia, lipodystrofia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Miejscowa reakcja
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe

STATUS REJESTRACYJNY

W Tabeli 22 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty insuliny ludzkiej wraz z podmiotem odpowiedzialnym.

Tabela 22.
Status rejestracyjny insulin ludzkich [58–70]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia
Insuman Basal	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21 lutego 1997	21 lutego 2007
Humulin N	Eli Lilly Nederland B.V.	14 sierpnia 1990	29 lipca 2009
Polhumin N	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna	15 marca 2004	15 lipca 2014
Insulatard	Novo Nordisk A/S	7 października 2002	18 września 2007
Gensulin N	BIOTON S.A.	29 grudnia 2000	17 listopada 2009
Actrapid	Novo Nordisk A/S	7 października 2002	18 września 2007
Insuman Rapid	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21 lutego 1997	21 lutego 2007
Polhumin R	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna	15 marca 2004	10 grudnia 2008
Gensulin R	BIOTON S.A.	29 grudnia 2000	17 listopada 2009
Humulin R	Eli Lilly Nederland B.V.	14 sierpnia 1990	29 lipca 2009
Humulin M3	Eli Lilly Nederland B.V.	16 lipca 1992	29 lipca 2009
Polhumin Mix	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna	15 marca 2004	15 lipca 2014
Mixtard	Novo Nordisk A/S	7 października 2002	18 września 2007
Insuman Comb 25	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21 lutego 1997	21 lutego 2007
Gensulin M30	BIOTON S.A.	29 grudnia 2000	17 listopada 2009

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkty lecznicze: Insuman Basal; Humulin N, Polhumin N; Insulatard Penfill; Gensulin N, Actrapid Penfill; Gensulin R; Humulin R; Insuman Rapid; Polhumin R, Gensulin M 30,40,50; Humulin M3; Insuman Comb 25; Mixtard 30, 50 Penfill; Polhumin Mix-2,3,4,5 są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy [33].

10.3. Analogi insulin

10.3.1. Szybkodziałające analogi insulin (RAA)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi do wstrzykiwań, szybkodziałające [71–77].

Tabela 23.
Kody grup farmaceutycznych szybkodziałających analogów insulin [71–77]

Insulina	Insulina aspart			Insulina glulizynowa	Insulina lispro		
Nazwa handlowa	Insulin aspart Sanofi	NovoRapid	Fiasp	Apidra	Insulin Lispro Sanofi	Liprolog	Humalog
Kod ATC	A10AB05			A10AB06	A10AB04		

MECHANIZM DZIAŁANIA

Działanie insulin polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, dzięki wychytowi glukozy w następstwie wiązania się insuliny z jej receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych z jednoczesnym hamowaniem uwalniania glukozy z wątroby [71–77].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Postać farmaceutyczną poszczególnych insulin przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24.
Postać farmaceutyczna insulin RAA

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Insulina aspart	
Insulin aspart Sanofi [71]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny aspart (co odpowiada 3,5 mg). Każda fio ka zawiera 10 ml, co odpowiada 1000 jednostkom insuliny aspart. Każda fio lka zawiera 10 ml, co odpowiada 1000 jednostkom insuliny aspart. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy wkład zawiera 3 ml, co odpowiada 300 jednostkom insuliny aspart. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml, co odpowiada 300 jednostkom insuliny aspart. Każdy wstrzykiwacz umożliwia wybór dawki w zakresie od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór
NovoRapid [72]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. 1 fio lka zawiera 10 ml co odpowiada 1000 jednostkom. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny aspart* (co odpowiada 3,5 mg). Przezroczysty, bezbarwny i wodnisty roztwór; • Penfill 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. 1 wkład zawiera 3 ml co odpowiada 300 jednostkom. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny aspart (co odpowiada 3,5 mg). Przezroczysty, bezbarwny i wodnisty roztwór; • NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml co odpowiada 300 jednostkom. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny aspart (co odpowiada 3,5 mg). Przezroczysty, bezbarwny i wodnisty roztwór; • PumpCart 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. 1 wkład zawiera 1,6 ml co odpowiada 160 jednostkom. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny aspart (co odpowiada 3,5 mg). Przezroczysty, bezbarwny i wodnisty roztwór
Fiasp [73]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wtrzykiwaczu. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny aspart* (co odpowiada 3,5 mg). Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny aspart w 3 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór; • 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Jeden wkład zawiera 300 jednostek insuliny aspart w 3 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce Jedna fio lka zawiera 1000 jednostek insuliny aspart w 10 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór; • 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Jeden wkład zawiera 160 jednostek insuliny aspart w 1,6 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór
Insulina glulizynowa	
Apidra [74]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Każda fio ka zawiera 10 ml roztworu do wstrzykiwań co odpowiada 1000 jednostkom. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy wkład zawiera 10 ml roztworu do wstrzykiwań co odpowiada 300 jednostkom. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • SoloStar 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań co odpowiada 300 jednostkom. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny
Insulina lispro	
Insulin lispro Sanofi [75]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Każda fio ka zawiera 10 ml, co odpowiada 1000 jednostkom insuliny lispro. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy wkład zawiera 3 ml, co odpowiada 300 jednostkom insuliny lispro. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml, co odpowiada 300 jednostkom insuliny lispro. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Liprolog [76]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Każda fio ka zawiera 1000 jednostek insuliny lispro w 10 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Każdy wkład zawiera 300 jednostek insuliny lispro w 3 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml KwikPen, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lispro w 3 ml roztworu. Każdy KwikPen umożliwia podanie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml KwikPen Junior, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lispro w 3 ml roztworu. Każdy KwikPen umożliwia podanie od 0,5 do 30 jednostek z dokładnością do 0,5 jednostki. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny
Humalog [77]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Każda fio ka zawiera 1000 jednostek insuliny lispro w 10 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Każdy wkład zawiera 300 jednostek insuliny lispro w 3 ml roztworu. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml KwikPen/Tempo Pen, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lispro w 3 ml roztworu. Każdy KwikPen/Tempo Pen umożliwia podanie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny; • 100 jednostek/ml Junior KwikPen, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lispro w 3 ml roztworu. Każdy KwikPen umożliwia podanie od 0,5 do 30 jednostek z dokładnością do 0,5 jednostki. Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szybkodziałające analogi insuliny wskazane są w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy [71–77]. Insuliny aspart wskazane są w wieku ≥ 1 roku życia [71–73], natomiast insulina glulizynowa u pacjentów w wieku ≥ 6 lat [74].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie produktów jest indywidualne i określone zgodnie z zapotrzebowaniem. Produkty powinny być stosowane z insuliną o pośrednim czasie działania lub insuliną długodziałającą [71–77]. Produkt leczniczy Insulin aspart Sanofi/NovoRapid/Fiasp w fiolce może być stosowany w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (ang. *continuous subcutaneous insulin infusion, CSII*) za pomocą pompy insulinowej. Informacja o dawkowaniu w przypadku szczególnych grup pacjentów dostępna jest w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych [71–73]. Sposób stosowania poszczególnych insuliny przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25.
Sposób podawania RAA [71–77]

Insulina	Sposób podania
Insulina aspart [71–73]	Insulin aspart Sanofi/ NovoRapid/Fiasp podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w górną część ramienia, udo, pośladki lub brzuch. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. W związku z szybszym początkiem działania, insulina aspart powinna być podawana bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby insulina aspart może być podawana wkrótce po posiłku.

Insulina	Sposób podania
Insulina glulizynowa [74]	Produkt Apidra należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym krótko (0-15 minut) przed lub po posiłku lub w ciągłej infuzji podskórnej. Produkt Apidra należy podawać podskórnym w powłoki brzuszne, udo lub mięsień naramienny bądź w infuzji ciągłej w powłoki brzuszne. Należy zmieniać miejsca wstrzykiwań i infuzji w obrębie danej okolicy (brzuch, do lub mięsień naramienny).
Insulina lispro [75–77]	Produkt Insulin lispro Sanofi/Liprolog/Humalog roztwór do wstrzykiwań powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych lub za pomocą pompy infuzyjnej do ciągłych wlewów podskórnych. Można go również podawać we wstrzyknięciach domięśniowych, jednak nie jest to zalecane. W razie potrzeby produkt można również podawać dożylnie, na przykład w celu kontroli stężenia glukozy we krwi w kwasicy ketonowej, w przypadku chorób o ostrym przebiegu lub podczas operacji i w okresie pooperacyjnym. Podanie podskórne należy wykonać w okolicę ramion, ud, pośladków lub brzucha. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia, tak aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

PRZECIWWSKAZANIA

Poszczególne rodzaje RAA przeciwwskazane są w następujących przypadkach:

- insulina aspart:
 - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [71–73].
- insulina glulizynowa:
 - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - hipoglikemia [74].
- insulina lispro:
 - nadwrażliwość na insulinę lispro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - hipoglikemia [75, 76].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla insulin RAA zostały przedstawione w Tabeli 26.

Tabela 26.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insulin RAA

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Insulina aspart [71–73]	
Identyfikowalność	W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.
Miejsce podania	Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glukemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.
Hiperglikemia	Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Hipoglikemia	Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii. Szczególnie u dzieci, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (szczególnie w schemacie baza-bolus) należy zachować uwagę w doborze dawek insuliny, dostosowując je do przyjmowanych posiłków, wykonywanego wysiłku fizycznego oraz aktualnego stężenia glukozy we krwi. Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać insuliny aspart w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi należy rozważyć dostosowanie dawki insuliny. U pacjentów, u których kontrola stężenia glukozy we krwi poprawiła się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy, może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować. Ze względu na właściwości farmakodynamiczne szybko działających analogów insuliny, hipoglikemia może pojawić się po ich wstrzyknięciu szybciej, niż po wstrzyknięciu rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. Ponieważ insulina aspart powinna być podawana bezpośrednio z posiłkiem, należy uwzględnić szybki początek działania u pacjentów, u których współistniejące choroby lub zastosowane leczenie mogą mieć wpływ na zwolnienie wchłaniania pokarmu. Choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny. Jeśli u pacjenta jest zmieniany jeden typ insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.
Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych	Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiana stężenia insuliny, rodzaju (wytwórcy), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Insulin aspart Sanofi mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to dotyczyć pierwszej dawki lub nastąpić w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia.
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami, obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęki świąd. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie danego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia insuliną aspart.
Stosowanie insuliny aspart w skojarzeniu z pioglitazonem	Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, dotyczyły w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny aspart z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.
Zapobieganie błędom związanym ze stosowaniem insuliny	Pacjenci muszą zostać poinstruowani, aby przed każdym wstrzyknięciem zawsze sprawdzali etykietę insuliny, w celu uniknięcia przypadkowego pomylenia produktu Insulin aspart Sanofi z innymi insulinowymi produktami leczniczymi.
Przeciwciała przeciwko insulinie	Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.
Podróże	Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.
Unikanie przypadkowego podania niewłaściwego rodzaju insuliny/błędu medycznego	Pacjenci muszą zostać poinstruowani, że zawsze przed każdym wstrzyknięciem muszą sprawdzić etykietę w celu uniknięcia przypadkowego podania innej insuliny niż NovoRapid.
Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII) (dot. produktu Fiasp)	Nieprawidłowe działanie pompy lub zestawu do wlewu może prowadzić do szybkiego wystąpienia hiperglikemii i kwasicy ketonowej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoznanie i usunięcie przyczyny hiperglikemii lub kwasicy ketonowej. Może być wymagane tymczasowe leczenie za pomocą wstrzyknięć podskórnych. <i>Choroby współistniejące</i> Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą powodować konieczność zmiany dawki Insuliny.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Insulina glulizynowa [74]	
Identyfikowalność	W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Zmiana insuliny na inny typ insuliny lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiany mocy, marki (wytwórcy), typu (zwykła, obojętna insulina protaminowa Hagedorna [NPH], lente, długo działająca itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania mogą powodować konieczność zmiany dawkowania. Może zaistnieć konieczność modyfikacji stosowanego jednocześnie doustnego leczenia przeciwcukrzycowego.
Miejsce podania	Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagle zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Hiperglikemia	Stosowanie niewłaściwych dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza u chorych na cukrzycę insulinozależną, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej, które to powikłania mogą być śmiertelne.
Hipoglikemia	Ponieważ czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin, może się on zmienić w razie zmiany schematu leczenia. Do stanów, które mogą zmieniać lub osłabiać wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii, należy długotrwała cukrzyca, intensywne terapia insulinowa, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie takich produktów leczniczych jak leki beta-adrenolityczne lub zmiana z insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką. Modyfikacja dawki może być ponadto konieczna, gdy pacjenci podejmują wzmożony wysiłek fizyczny lub zmieniają zwykle przestrzegany plan posiłków. Wysiłek fizyczny bezpośrednio po posiłku może zwiększać ryzyko hipoglikemii. Ewentualna hipoglikemia może wystąpić wcześniej po wstrzyknięciu szybko działających analogów insuliny, niż w przypadku rozpuszczalnych insulin ludzkich. Nieleczona hipoglikemia lub hiperglikemia może spowodować utratę świadomości, śpiączkę lub zgon. Zapotrzebowanie na insulinę może ulegać zmianie podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.
Błędy w stosowaniu insuliny	Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insulin długodziałających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glulizynowej. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glulizynowej i innych insulin.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apidra z pioglitazonem	Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny Apidra z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny Apidra z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.
Insulina lispro [75–77]	
Identyfikowalność	W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
Miejsce wstrzyknięcia	Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagle zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Zmiana typu lub marki insuliny stosowanej u pacjenta	Zmianę typu lub marki insuliny stosowanej u pacjenta należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiany mocy, marki (wytwórcy), typu (krótko działająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku stosowania szybko działających insulin każdy pacjent przyjmujący również insulinę podstawową (bazalną) musi zoptymalizować dawkowanie obu insulin, aby uzyskać wyrównanie stężenia glukozy przez całą dobę, zwłaszcza w nocy lub na czczo.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Hipoglikemia lub hiperglikemia	<p>Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa lub przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków. Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej zaznaczone lub zupełnie inne niż odczuwane podczas stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia mogą prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu. Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.</p> <p>Zapotrzebowanie na insulinę i modyfikacja dawkowania. Podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone. Modyfikacja dawki insuliny może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają swój sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Następstwem farmakodynamiki szybko działających analogów insuliny jest to, że jeśli wystąpi hipoglikemia, może ona pojawić się w krótszym czasie po iniekcji niż w przypadku podania ludzkiej insuliny rozpuszczalnej.</p>
Jednoczesne stosowanie produktu Insulin lispro z pioglitazonem	<p>Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego produktem Insulin lispro Sanofi z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi pogorszenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.</p>
Unikanie błędów w leczeniu podczas stosowania produktu Insulin lispro	<p>Pacjentów należy pouczyć, aby przed każdym wstrzyknięciem zawsze sprawdzali etykietę insuliny, w celu uniknięcia przypadkowego pomylenia produktu Insulin lispro Sanofi z innymi insulinami.</p>
Fiolka	<p>W przypadku mieszania produktu Liprolog z insuliną o przedłużonym działaniu do strzykawki należy pobrać najpierw krócej działającą insulinę Liprolog, aby zapobiec zanieczyszczeniu fiołki dłużej działającą insuliną. Mieszanie insuliny wcześniej lub bezpośrednio przed wykonaniem iniekcji zależy od zaleceń lekarza. Należy jednak przestrzegać jednakowego schematu postępowania.</p>
Zapotrzebowanie na insulinę lub modyfikacja dawki	<p>Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych. Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii. Następstwem farmakodynamiki szybko działających analogów insuliny jest to, że jeśli wystąpi hipoglikemia, może ona pojawić się w krótszym czasie po iniekcji niż w przypadku podania ludzkiej insuliny rozpuszczalnej.</p>

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są podane według klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 27.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania RAA

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Insulina aspart [71–73]		
Insulina aspart	Bardzo często	Hipoglikemia

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Sanofi, NovoRapid	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, wykwity skórne, zaburzenia refrakcji, retinopatia cukrzycowa, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
	Rzadko	Neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Częstość nieznana	Amyloidoza skórna
Fiasp	Bardzo często	Hipoglukemia
	Często	Objawy alergii skórnej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu
	Niezbyt często	Nadwrażliwość, lipodystrofia
	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna, amyloidoza skórna
Insulina glulizynowa [74]		
Apidra	Bardzo często	Hipoglukemia
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i miejscowe reakcje nadwrażliwości
	Niezbyt często	Ogólne reakcje nadwrażliwości
	Rzadko	Lipodystrofia
	Częstość nieznana	Hiperglikemia (potencjalnie prowadząca do kwasicy ketonowej)
Insulina lispro [75–77]		
Insulina lispro Sanofi, Liprolog, Humalog	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Rzadko	Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna
	Częstość nieznana	Amyloidoza skórna ^a

a) Wskazane wyłącznie w przypadku produktu leczniczego Liprolog

STATUS REJESTRACYJNY

W Tabeli 28 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty RAA wraz z informacją na temat podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 28.
Status rejestracyjny szybko działających analogów insuliny [71–77]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia
Insulin aspart Sanofi	Sanofi-aventis groupe	25 czerwca 2020	-
NovoRapid	Novo Nordisk A/S	7 września 1999	30 kwietnia 2009
Fiasp	Novo Nordisk A/S	9 stycznia 2017	-
Apidra	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	27 września 2004	10 sierpień 2009
Insulin lispro Sanofi	Sanofi-aventis groupe	19 lipca 2017	-
Liprolog	Eli Lilly Nederland B.V.	1 sierpnia 2001	1 sierpnia 2006
Humalog	Eli Lilly Nederland B.V.	30 kwietnia 1996	30 kwietnia 2006

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkty lecznicze: Insulin aspart Sanofi, NovoRapid, NovoRapid Penfill, Apidra, Apidra SoloStar, Insulin lispro Sanofi, Liprolog, Liprolog Junior KwikPen, Liprolog KwikPen, Humalog oraz Fiasp (wyłącznie w T1DM) są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy [33].

10.3.2. Długodziałające analogi insuliny (LAA)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające. Kod ATC: A10AE, w tym:

- Insulina glargine: A10AE04
- Insulina detemir: A10AE05
- Insulina degludec: A10AE06 [78–82].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Insuliny LAA, po wstrzyknięciu podskórnym prowadzą do powstania mikroprecypitatu, z którego w sposób ciągły uwalniane są małe ilości insuliny. Zapewnia to przedłużone działanie leku i utrzymanie jej stężenia w surowicy krwi na stałym, przewidywalnym poziomie, bez istotnych wahań. Podstawowe działanie insuliny polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insuliny zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie [78–82].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Wszystkie insuliny długodziałające charakteryzuje przejrzysty i bezbarwny roztwór do wstrzykiwań [78–82]. Postać farmaceutyczną insuliny LAA przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29.
Postać farmaceutyczna insuliny LAA

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Insulina glargine	
Lantus [78]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce; • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie; • SoloStar 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Abasaglar [79]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Toujeo [80]	<ul style="list-style-type: none"> • SoloStar 300 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu; • DoubleStar 300 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Insulina detemir	
Levemir [81]	<ul style="list-style-type: none"> • Penfill 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny detemir; • Levemir FlexPen/Levemir InnoLet/Levemir FlexTouch 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny detemir
Insulina degludec	
Tresiba [82]	<ul style="list-style-type: none"> • Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch). • Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch). • Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Roztwór do wstrzykiwań (Penfill).

WSKAZANIE

Insuliny LAA wskazane są w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku:

- ≥ 2 lat (produkty lecznicze Lantus oraz Abasaglar) [78, 79];
- > 6 lat (produkt leczniczy Toujeo) [80];
- > 1 roku życia (produkty lecznicze Levemir oraz Tresiba) [81, 82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie insuliny jest indywidualne dla każdego pacjenta. Dawkę insuliny określa się na podstawie wieku pacjenta, aktywności ruchowej, stanu zdrowia (np. występowanie niewydolności nerek), jak również stosowania innych leków. Dokładną dawkę insuliny należy określić na podstawie regularnego monitorowania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Informacja o dawkowaniu w przypadku szczególnych grup pacjentów dostępna jest w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych [78–82].

Produkty podaje się podskórnie. Nie należy podawać ich dożylnie, gdyż przedłużone działanie tych insulin zależy od podania jej do tkanki podskórnej. Dożylnie wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podskórnej może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii. Preparaty wstrzykuje się w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej [78–82].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [78–82]

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania LAA [78–82]

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Identyfikowalność	W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
Hipoglikemia	Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po weryfikacji schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania insuliny, można spodziewać się ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych. Szczególnie w nocy obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu -zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią). Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić.
Miejsce wstrzyknięcia	Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Współistniejące choroby	Współistniejące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest dostosowanie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta.
Przeciwciała przeciwko insulinie	Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał przeciwko insulinie stwarza konieczność zmiany dawki insuliny, w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.
Błędy związane ze stosowaniem insuliny	Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny krótko działających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny LAA. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny.
Jednoczesne stosowanie insuliny z pioglitazonem	Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są podane według klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia.

Tabela 31.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania insuliny LAA

Insulina	Częstość	Działania niepożądane
Insulina glargine [79]	Bardzo często	Hipogl kemia
	Często	Lipohypertrofia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Lipoatrofia
	Rzadko	Reakcje alergiczne, zaburzenia widzenia, retinopatia, obrzęki
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku, bóle mięśniowe
	Częstość nieznaną	Amyloidoza skórna
Insulina detemir [81]	Bardzo często	Hipogl kemia
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Zaburzenia refrakcji, retinopatia, lipodystrofia, obrzęk
	Rzadko	Neuropatia obwodowa
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Częstość nieznaną	Amyloidoza skórna
Insulina degludec [82]	Bardzo często	Hipogl kemia
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Lipodystrofia, obrzęk obwodowy
	Rzadko	Nadwrażliwość, pokrzywka
	Częstość nieznaną	Amyloidoza skórna

STATUS REJESTRACYJNY

W Tabeli 22 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty insuliny ludzkiej wraz z informacją na temat podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 32.
Status rejestracyjny insuliny ludzkiej [58–70]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia
Lantus	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	09.06.2000	17.02.2015
Abasaglar	Eli Lilly Nederland B.V.	09.09.2014	25.07.2019
Toujeo	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	27.06.2000	17.02.2015
Levemir	Novo Nordisk A/S	01.06.2004	16.04.2009
Tresiba	Novo Nordisk A/S	21.01.2013	21.09.2017

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkty lecznicze: Lantus, Abasaglar, Toujeo, Levemir oraz Tresiba są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Wymienione preparaty lecznicze refundowane są również w leczeniu cukrzycy typu 1 [33].

10.3.3. Mieszanki analogowe

10.3.3.1. IDEGASP (PRODUKT RYZODEG)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Lek przeznaczony do stosowania u pacjentów z cukrzycą. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań o pośrednim czasie działania lub długodziałające w skojarzeniu z szybko działającymi, kod ATC: A10AD06 [83].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Działanie insuliny polega na zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi, które występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyty glukozy, oraz jednoczesnym hamowaniu uwalniania glukozy z wątroby. Insulina degludec i insulina aspart wiążą się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i dają te same efekty farmakologiczne co insulina ludzka [83].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór. 1 ml zawiera 100 jednostek insuliny degludec / insuliny aspart w stosunku 70/30 (odpowiadających 2,56 mg insuliny degludec i 1,05 mg insuliny aspart) [83].

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch). Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec/insuliny aspart w 3 ml roztworu [83].

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór do wstrzykiwań (Penfill). Jeden wkład zawiera 300 jednostek insuliny degludec/insuliny aspart w 3 ml roztworu [83].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat [83].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Roztwór insuliny, w skład którego wchodzi insulina bazowa degludec i szybkodziałająca doposiłkowa insulina aspart. Siła działania analogów insuliny, w tym produktu leczniczego Ryzodeg, wyrażana jest w jednostkach. 1 jednostka tej insuliny odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine, 1 jednostce insuliny detemir i 1 jednostce dwufazowej insuliny aspart [83].

Ryzodeg należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się dostosowanie dawki na podstawie pomiarów stężenia glukozy w osoczu na czczo. Dostosowanie dawki może być konieczne, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób [83].

W przypadku pacjentów z T2DM produkt leczniczy Ryzodeg może być stosowany samodzielnie raz lub dwa razy na dobę z głównym(i) posiłkiem(ami), w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w skojarzeniu z insuliną szybkodziałającą (bolus). Jeśli Ryzodeg jest stosowany raz na dobę i niezbędne jest zwiększenie dawki, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg dwa razy na dobę, np. by uniknąć hipoglikemii. Podzielenie dawki powinno uwzględniać indywidualne potrzeby pacjenta, a produkt leczniczy należy stosować z głównymi posiłkami [83].

Elastyczność czasu podawania dawki

Ryzodeg pozwala zachować elastyczność czasu podawania insuliny, o ile jest stosowany z głównym(i) posiłkiem(ami). W razie pominięcia dawki produktu leczniczego pacjent może przyjąć tę dawkę z kolejnym głównym posiłkiem w tym dniu, a następnie kontynuować dotychczasowy harmonogram dawkowania. Pacjenci nie powinni przyjmować dodatkowej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki [83].

Dawka inicjująca

Zalecana całkowita dobową dawkę początkową u pacjentów z T2DM wynosi 10 jednostek w czasie posiłku(ów), po czym podaje się dawki dostosowane indywidualnie [83].

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Pacjenci zmieniający leczenie z podawanej raz na dobę insuliny bazowej lub mieszaniny insuliny na podawany raz lub dwa razy na dobę produkt leczniczy Ryzodeg mogą przeliczyć jednostki jeden do jednego, zachowując taką samą całkowitą dawkę insuliny, jak poprzednio. Pacjenci zmieniający leczenie z podawanej więcej niż raz na dobę insuliny bazowej lub mieszaniny insuliny na podawany raz lub dwa razy na dobę produkt leczniczy Ryzodeg mogą przeliczyć jednostki jeden do jednego,

zachowując taką samą całkowitą dawkę insuliny jak poprzednio. Pacjenci zmieniający leczenie z insuliny bazowej i (lub) szybkodziałającej (bolus) na leczenie produktem leczniczym Ryzodeg będą musieli przeliczyć dawkę na podstawie indywidualnych potrzeb. Zazwyczaj, rozpoczęcie leczenia odbywa się z tą samą liczbą jednostek insuliny bazowej [83].

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb [83].

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ryzodeg może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb [83].

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Ryzodeg w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist. Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza 1–80 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki [83].

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Ryzodeg we wkładzie (Penfill) przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist [83].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [83].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. U dzieci należy zachować szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawek insuliny do przyjmowanych posiłków i wysiłku fizycznego w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. W porównaniu do schematu leczenia baza-bolus stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg może mieć związek z częstszym występowaniem ciężkiej hipoglikemii u dzieci i młodzieży, szczególnie u dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Stosowanie produktu w tej grupie wiekowej powinno być rozważone indywidualnie dla każdego pacjenta [83].

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się (np. w wyniku intensywnej insulinoterapii), mogą zmieniać się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym muszą zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować [83].

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą powodować konieczność zmiany dawki insuliny. Tak, jak w przypadku innych insulin bazowych lub produktów insulinowych zawierających w składzie insulinę bazową, przedłużone działanie produktu leczniczego Ryzodeg może opóźnić ustąpienie hipoglikemii [83].

Hiperglikemia

W przypadkach ciężkiej hiperglikemii zaleca się podawanie szybko działającej insuliny. Nieodpowiednie dawkowanie i /lub przerwanie leczenia u pacjentów wymagających podawania insuliny może prowadzić do hiperglikemii i ewentualnie do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ponadto, choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia, mogą doprowadzić do hiperglikemii i zwiększenia zapotrzebowania na insulinę. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach i utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia [83].

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy insuliny musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza i może spowodować konieczność zmiany dawki [83].

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych [83].

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności

serca. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem leczniczym Ryzodeg. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, należy obserwować, czy u pacjentów pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych [83].

Zaburzenia narządu wzroku

Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z czasowym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej [83].

Unikanie pomyłek

W celu uniknięcia pomylenia produktu leczniczego Ryzodeg z innymi produktami insulinowymi, pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety insuliny przed każdym wstrzyknięciem [83].

Pacjenci muszą sprawdzać nastawione jednostki na liczniku dawki wstrzykiwacza. Aby pacjenci mogli samodzielnie wstrzykiwać lek, muszą być w stanie samodzielnie odczytać licznik dawki na wstrzykiwaczu. Pacjenci niewidomi lub niedowidzący muszą być poinformowani o konieczności uzyskania pomocy osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie posługiwania się wstrzykiwaczem insuliny [83].

W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz ewentualnego przedawkowania, ani pacjenci ani fachowy personel medyczny nigdy nie powinni używać strzykawki w celu pobrania produktu leczniczego z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza. W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta [83].

Przeciwciała skierowane przeciwko insulinie

Podawanie insuliny może spowodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii [83].

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za "wolny od sodu" [83].

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [83].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia. Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z MedDRA – klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [83].

Tabela 33.
Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg [83]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	nadwrażliwość pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hipoglikemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	lipodystrofia amyloidoza skórna ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	niezbyt często	obrzęk obwodowy

a) Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkt leczniczy Ryzodeg[®] jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu T2DM, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz T2DM u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Produkt jest również refundowany w leczeniu cukrzycy typu I [33].

10.3.3.2. INSULINA BIASPART (BIASP)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD05 [84].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Działanie insuliny biaspart, polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby [84].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Insulina biaspart (produkt leczniczy NovoMix®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- NovoMix 30 Penfill 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Mętna, biała wodnista zawiesina. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart/insuliny aspart krystalizowanej z protaminą w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom;
- NovoMix 30 FlexPen 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Mętna, biała wodnista zawiesina. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart/insuliny aspart krystalizowanej z protaminą w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom;
- NovoMix 50 Penfill 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Mętna, biała wodnista zawiesina. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart/insuliny aspart krystalizowanej z protaminą w stosunku 50/50 (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom;
- NovoMix 50 FlexPen 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Mętna, biała wodnista zawiesina. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart/insuliny aspart krystalizowanej z protaminą w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom;
- NovoMix 70 Penfill 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Mętna, biała wodnista zawiesina. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart/insuliny aspart krystalizowanej z protaminą w stosunku 70/30 (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom;
- NovoMix 70 FlexPen 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. Mętna, biała wodnista zawiesina. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek

rozpuszczalnej insuliny aspart/insuliny aspart krystalizowanej z protaminą w stosunku 70/30 (odpowiadające 3,5 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom [84].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy NovoMix 30 jest wskazany do stosowania w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat. Produkt leczniczy NovoMix 50 jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dorośli

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny aspart, wyrażana jest w jednostkach, natomiast siła działania insuliny ludzkiej wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie NovoMix 30 i NovoMix 50 ustalane jest indywidualnie i określane zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi i dostosować dawkę insuliny.

U pacjentów z T2DM NovoMix 30 może być stosowany w monoterapii. NovoMix 30 może być także stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i (lub) agonistami receptora GLP-1. U pacjentów z cukrzycą typu 2 zalecana dawka początkowa NovoMix 30 to 6 jednostek w porze śniadania i 6 jednostek w porze kolacji (posiłku wieczornego). Leczenie produktem NovoMix 30 może być także rozpoczęte od jednej dawki na dobę – 12 jednostek w porze kolacji (posiłku wieczornego). Jeżeli NovoMix 30 jest stosowany raz na dobę, dawki większe od 30 jednostek zaleca się podzielić na dwie równe części podawane w porze śniadania i kolacji. Jeśli dwa wstrzyknięcia na dobę produktu NovoMix 30 będą powodowały nawracające hipoglikemie 3 w ciągu dnia, dawkę poranną można rozdzielić na dwie równe części podawane w porze śniadania i w porze obiadu (dawkowanie trzy razy na dobę).

Tabela 34.
Zalecenia dotyczące stosowania dawki NovoMix 30 [84]

Stężenie glukozy przed posiłkiem		Dostosowanie dawki NovoMix 30
<4,4 mmol/l	<80 mg/dl	-2 jednostki
4,4-6,1 mmol/l	80-110 mg/dl	0
6,2-7,8 mmol/l	111-140 mg/dl	+2 jednostki
7,9-20,0 mmol/l	141-180 mg/dl	+4 jednostki
>10 mmol/l	>180 mg/dl	+6 jednostek

Pod uwagę powinno być brane najmniejsze stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem, mierzone w ciągu ostatnich trzech dni. Dawka nie powinna być zwiększana, jeśli w ciągu tych dni wystąpiła hipoglikemia. Dawka może być zmieniana raz w tygodniu, aż do osiągnięcia oczekiwanego HbA1c. Glikemia przed posiłkiem powinna być podstawą oceny dostosowania dawki poprzedzającej posiłek. U pacjentów z T2DM, u których wartość HbA1c jest poniżej 8%, po dodaniu agonisty receptora GLP-1 do NovoMix 30 zalecane jest zmniejszenie dawki insuliny o 20%, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii. U pacjentów, u których wartość HbA1c jest powyżej 8% należy rozważyć zmniejszenie dawki. Następnie, dawkę należy dostosować indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 1 indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,5 do 1,0 jednostki/kg/dobę. NovoMix 30 może w pełni lub częściowo pokryć to zapotrzebowanie. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

Dawkowanie NovoMix 50 ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi i dostosować dawkę insuliny.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,5 do 1,0 jednostki/kg mc./dobę. NovoMix 50 może w pełni lub częściowo pokryć to zapotrzebowanie. U pacjentów z T2DM NovoMix 50 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, gdy stężenie glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowane samą metforminą.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób [84].

Szczególne grupy pacjentów:

Tabela 35.
Dawkowanie insuliny biaspart w szczególnych grupach pacjentów [84]

Grupa pacjentów	NovoMix30	Novomix 50
Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)	NovoMix 30 może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, jednak doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu NovoMix 30 w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi jest ograniczone u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb.	U pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy i dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb.
Zaburzenia czynności nerek i wątroby	Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb.	Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

Grupa pacjentów	NovoMix30	Novomix 50
<u>Dzieci i młodzież</u>	NovoMix 30 może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej w sytuacjach, gdy zalecane jest stosowanie insuliny dwufazowych. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu NovoMix 30 u dzieci w wieku od 6 do 9 lat jest ograniczone. Nie ma danych na temat stosowania NovoMix 30 u dzieci w wieku poniżej 6 lat.	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NovoMix 50 u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabela 36.
Sposób podawania insuliny biaspart [84]

Sposób podawania	NovoMix 30	NovoMix50
Ogólny	<p>NovoMix 30 jest dwufazową zawiesiną analogu insuliny ludzkiej, będącą mieszaniną insuliny aspart szybko działającej i o pośrednim czasie działania w stosunku 30/70.</p> <p>NovoMix 30 podaje się tylko podskórnio.</p> <p>NovoMix 30 podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo lub okolicę brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladkową lub okolicę mięśnia naramiennego. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (Nie badano wpływu zmiany miejsca wstrzyknięcia na szybkość wchłaniania produktu NovoMix 30. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i stopnia aktywności fizycznej pacjenta.</p> <p>NovoMix 30 charakteryzuje się szybszym początkiem działania niż dwufazowa insulina ludzka i powinien być podawany bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby, NovoMix 30 może być podany wkrótce po posiłku.</p>	<p>NovoMix 50 jest dwufazową zawiesiną analogu insuliny ludzkiej, będącą mieszaniną insuliny aspart szybko działającej i o pośrednim czasie działania w stosunku 50/50.</p> <p>NovoMix 50 podaje się tyko podskórnio.</p> <p>NovoMix 50 podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo lub okolicę brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladkową lub okolicę mięśnia naramiennego. Miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej Nie badano wpływu zmiany miejsca wstrzyknięcia na szybkość wchłaniania produktu NovoMix 50. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i stopnia aktywności fizycznej pacjenta.</p> <p>NovoMix 50 charakteryzuje się szybszym początkiem działania niż dwufazowa insulina ludzka i powinien być podawany bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby, NovoMix 50 może być podany wkrótce po posiłku.</p>
Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny	NovoMix 30 Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. NovoMix 30 Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiolki.	NovoMix 50 Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. NovoMix 50 Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiolki.

Sposób podawania	NovoMix 30	NovoMix50
Podawanie za pomocą wstrzykiwacza Penfil	NovoMix 30 Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. NovoMix 30 Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiołki.	NovoMix 50 Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. NovoMix 50 Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiołki.

PRZECIWWSKAZANIA

Insulina biaspart (produkt leczniczy NovoMix®) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [84]

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Produktów NovoMix 30 i NovoMix 50 nie wolno podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię. Należy unikać podania domięśniowego. NovoMix 30/50 nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni i są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. W przypadku wystąpienia hipoglikemii lub podejrzenia wystąpienia hipoglikemii, nie należy podawać produktu NovoMix. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi pacjenta należy rozważyć dostosowanie dawki

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie się poprawiła, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmienić się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni

zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Z uwagi na podawanie produktu NovoMix 30/50 w bezpośrednim związku z posiłkiem należy uwzględnić szybki początek działania u pacjentów, u których współistniejące choroby lub leczenie mogą spowalniać wchłanianie pokarmu.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjenci zmieniają leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny. Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza

Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina zwierzęca), mogą wymagać zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na NovoMix 30/50 mogą wymagać większej liczby dziennych wstrzyknięć lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie jest konieczne może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem NovoMix 30/50.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Stosowanie insuliny NovoMix w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem NovoMix. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

Unikanie przypadkowego podania niewłaściwego rodzaju insuliny/błędu medycznego

Pacjenci muszą zostać poinstruowani, że zawsze przed każdym wstrzyknięciem muszą sprawdzić etykietę w celu uniknięcia przypadkowego podania innej insuliny niż NovoMix.

Przeciwciała przeciwko insulinie

Podawanie insuliny może powodować powstawanie przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał przeciwko insulinie może spowodować konieczność dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiper- lub hipoglikemii.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [84].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących NovoMix są głównie spowodowane działaniem farmakologicznym insuliny aspart.

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). [84]

Tabela 37.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania produktu NovoMix 30 i 50 [84].

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Pokrzywka, wysypka, wykwity skórne	-	Reakcje anafilaktyczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	-	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	Neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)	-	-
Zaburzenia oka	-	Zaburzenia refrakcji, retinopatia cukrzycowa	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Lipodystrofia	-	-	Amyloidoza skórna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	-	-	-

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje anafilaktyczne:

Uogólniona reakcja uczuleniowa (w tym uogólniona wysypka skórna, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) występuje bardzo rzadko, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Hipoglikemia:

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenie, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, trudności z koncentracją, senność, nadmierne łaknienie, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych, częstość występowania hipoglikemii nie różniła się między pacjentami stosującymi insulinę aspart a pacjentami stosującymi insulinę ludzką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec.

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazuje żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazuje żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej [84].

STATUS REJESTRACYJNY

Insulina biaspart (produkt leczniczy NovoMix[®], podmiot odpowiedzialny Novo Nordisk A/S) otrzymał w dniu 1 sierpnia 2000 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 2 lipca 2010 roku [84].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkty lecznicze Novomix 30 Penfill i Novomix 50 Penfill są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy [33].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym w Polsce preparatem insuliny biaspart jest NovoMix®, którego wytwórcą podmiotem odpowiedzialnym jest Novo Nordisk A/S., a wytwórcą: Novo Nordisk A/S oraz Novo Nordisk Production SAS. [85].

10.3.3.3. INSULINA BILISPRO (BILIS)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD04 [86, 87].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy. Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów [86, 87].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Insulina bilispro (produkt leczniczy Humalog Mix®) występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- Humalog Mix25 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lispro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA E.coli). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lispro. Humalog Mix 50 składa się w 30% z roztworu insuliny lispro i w 70 % z zawiesiny protaminowej insuliny lispro. Humalog Mix25 jest białą jałową zawiesiną [86];
- Humalog Mix50 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Jeden ml zawiera 100 j. (co odpowiada 3,5 mg) insuliny lispro (otrzymanej metodą rekombinacji DNA E.coli). Każdy pojemnik zawiera 3 ml, co odpowiada 300 j. insuliny lispro. Humalog Mix 50 składa się w 50 % z roztworu insuliny lispro i w 50 % z zawiesiny protaminowej insuliny lispro Humalog Mix25 jest białą jałową zawiesiną [87].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leki Humalog Mix25 i Humalog Mix 50 są wskazane u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy [86, 87].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dorośli

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leki Humalog Mix25 i Humalog Mix50 można podawać na krótko przed posiłkami, a w razie potrzeby wkrótce po posiłku. Lek Humalog Mix25/50 należy podawać wyłącznie w iniekcjach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać leku dożylnie.

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że lek Humalog Mix25/50 nie jest wstrzykiwany do naczyń krwionośnych. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Po podaniu podskórnym lek Humalog Mix25/50 wykazuje szybki początek i wczesny szczyt działania. Dzięki temu lek Humalog Mix25/50 można podawać w bardzo krótkim odstępie czasu od posiłku. Czas działania zawiesiny protaminowej insuliny lispro (BASAL), jednego ze składników leku Humalog Mix50, jest zbliżony do czasu działania insuliny podstawowej (NPH). Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania leku Humalog Mix25/50 zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej [86, 87].

PRZECIWWSKAZANIA

Insulina bilistro (produkt leczniczy Humalog Mix®) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na insulinę lispro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- hipoglikemia [86, 87].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

W żadnym przypadku nie należy podawać leku Humalog Mix25/50 dożylnie.

Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywna insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania.

Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii. Podanie insuliny lispro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.

Jednoczesne stosowanie produktu Humalog Mix25/50 z pioglitazonem:

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Humalog Mix25/50 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana,

ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko (1/10 000 do <1/1 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

STATUS REJESTRACYJNY

Insulina bilispro (produkt leczniczy Humalog Mix[®], podmiot odpowiedzialny Eli Lilly Nederland B.V) otrzymał w dniu 30 kwietnia 1996 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 30 kwietnia 2006 roku [86, 87]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkty lecznicze Humalog Mix 25 i Humalog Mix 50 są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy [33].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępными w Polsce preparatami insuliny bilispro są Humalog Mix[®] oraz Humalog Mix KwikPen[®], których podmiotem odpowiedzialnym jest Eli Lilly Nederland B.V., a wytwórcą: Eli Lilly Italia S.p.A. oraz Lily France S.A.S [85].

10.4. Semaglutyd (produkt Ozempic)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06 [88].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu [88].

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu [88].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań [88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [88].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 1 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dawka 0,25 mg semaglutylu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 2 mg na tydzień nie są zalecane [88].

W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem lub inhibitorem SGLT2 dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu lub inhibitora SGLT2 mogą pozostać niezmienione. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną [88].

Produkt leczniczy Ozempic należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Produktu leczniczego Ozempic nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo [88].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [88].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Semaglutyd nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Semaglutyd nie jest zamiennikiem insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny zgłaszano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej w wyniku nagłego przerwania podawania lub zmniejszenia dawki insuliny po rozpoczęciu leczenia agonistą receptora GLP-1.
- Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA, dlatego nie zaleca się stosowania semaglutydu w tej grupie pacjentów.
- Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z reakcjami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek
- Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutydu; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutydem nie powinno być wznawiane. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.
- U pacjentów leczonych semaglutydem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia semaglutydem
- U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutydem zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej. Podczas stosowania semaglutydu u pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną należy zachować ostrożność. Takich pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Nagła poprawa kontroli glikemii jest związana z czasowym nasileniem

retinopatii cukrzycowej, ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone. Nie ma doświadczenia w leczeniu dawką 2 mg semaglutydu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z niekontrolowaną lub potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową, dlatego nie zaleca się stosowania dawki 2 mg semaglutydu w tej grupie pacjentów [88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotów u pacjentów z T2DM przedstawiono poniżej (Tabela 38) [88].

Tabela 38.
Działania niepożądane produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) [88]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomoczn ka	hipoglikemia podczas stosowania z innymi OAD zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej	
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości akcji serca
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka	wymioty ból brzucha wzdęcia brzucha zaparcie dyspepsja zapalenie żołądka choroba refluksowa przełyku odbijanie się nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych	ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy zwiększona aktywność amylazy zmniejszenie masy ciała	

STATUS REJESTRACYJNY

Semaglutyd (Ozempic), w dniu 8 lutego 2018 roku uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [88].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkt leczniczy Ozempic jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu T2DM, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu [33].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Novo Nordisk A/S [88].

10.5. Dulaglutyd (produkt Trulicity)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, Kod ATC: A10BJ05 [89].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka [89].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań [89].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [89].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

W monoterapii: Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.

W leczeniu uzupełniającym: Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu.

U osób szczególnie wrażliwych można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu [89].

W celu dodatkowej kontroli glikemii:

- dawkę 1,5 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 3 mg raz w tygodniu;
- dawkę 3 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 4,5 mg raz w tygodniu. Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg raz w tygodniu [89].

W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminę i (lub) pioglitazon można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), metforminę i (lub) inhibitor SGLT2 można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii [89].

Produkt leczniczy Trulicity należy wstrzykiwać podskórnie w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Dawkę można podać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami [89].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [89].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Nie należy stosować dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Dulaglutyn nie zastępuje insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki insuliny.
- Nie przeprowadzono badań dulaglutynu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z ciężką postacią gastroparezy, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.
- U pacjentów leczonych dulaglutynem, szczególnie na początku leczenia, zgłaszano odwodnienie, czasami prowadzące do ostrej niewydolności nerek lub nasilenia zaburzeń czynności nerek. Wiele z działań niepożądanych dotyczących nerek zgłaszano u pacjentów, u których występowały nudności, wymioty, biegunka lub odwodnienie. Należy poinformować pacjentów leczonych dulaglutynem o ryzyku odwodnienia, szczególnie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i zalecić środki ostrożności jakie trzeba podjąć żeby uniknąć nadmiernej utraty płynów.
- Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki w związku ze stosowaniem dulaglutynu. Należy poinformować pacjentów, jakie są charakterystyczne objawy ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania dulaglutynu. W razie potwierdzenia zapalenia trzustki nie należy wznowiać podawania dulaglutynu. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.
- U pacjentów przyjmujących dulaglutyn w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny [89].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały

łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych, w tym z długoterminowego badania oceniającego wpływ na układ sercowo-naczyniowy, oraz po wprowadzeniu produktu do obrotów przedstawiono poniżej (Tabela 39) [89].

Tabela 39.
Działania niepożądane produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) [89]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas stosowania z insuliną glimepirydem, metforminą lub metforminą i glimepirydem)	hipoglikemia (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem)	odwodnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha	osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie się		ostre zapalenie trzustki, opóźnione opróżnianie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia		

STATUS REJESTRACYJNY

Dulaglutyd (Trulicity), w dniu 21 listopada 2014 roku uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 sierpnia 2019 r.) [89].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku dulaglutyd (produkt leczniczy Trulicity) jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu T2DM, u

pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu [33].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Eli Lilly.

11. Bibliografia

1. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika. Kraków 2020.
2. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Geneva 2019.
3. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. Dostęp: <https://icd10.pl/> (11.6.2021).
4. (2016) Global report on diabetes. WHO Dostęp: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257> (11.6.2021).
5. (2021) IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. International Diabetes Federation Dostęp: <https://diabetesatlas.org/en/>.
6. (2019) NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/5608>.
7. Gad B, Urbańska S, Chrobak A. (2022) Analiza wpływu na budżet. Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksyzenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. HTA Consulting.
8. Sieradzki J. Cukrzyca. Tom I. Gdańsk 2006.
9. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2022) 2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Current Topics in Diabetes 2(1):1–130.
10. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, Yusuf S, Gerstein HC. (2013) Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. Eur Heart J 34(40):3137–3144.
11. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, i in. (2010) The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 340:b4909.
12. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. (2013) A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. Diabetes Obes Metab 15(6):546–557.
13. Ahrén B. (2013) Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 9:155–163.
14. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinebreil L, International DAWN Advisory Panel. (2005) Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. Diabetes Care 28(11):2673–2679.
15. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. (2012) Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabet Med 29(5):682–689.
16. (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 352(9131):854–865.
17. Sieradzki J, Płaczkiewicz-Jankowska E. (2020) Nefropatia cukrzycowa. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.13.4.1>. (2.6.2021).
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 321(7258):405–412.
19. Diabetes. Poland. WHO Dostęp: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf (23.6.2021).
20. American Diabetes Association. (2022) 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Dia Care 45(Supplement 1):S125–S143.
21. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. (2018) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Dia Care 41(12):2669–2701.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksyzenatydu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_pl.pdf.
23. Giorgino F, Caruso I, Napoli R. (2020) Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice 170:108478.

24. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, Prazny M, Snoek F, Tankova T, Giugliano D, Khunti K. (2022) Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.*
25. Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R, Foroutan F, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, Walsh M, Frere L, Tunnicliffe DJ, Nagler EV, Manja V, Ásvold BO, i in. (2021) SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ*n1091.
26. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, i in. (2020) Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. *Endocrine Practice* 26(1):107–139.
27. (2022) Recommendations | Type 2 diabetes in adults: management | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (15.2.2022).
28. (2020) Diabetes Canada | Clinical Practice Guidelines - Full Guidelines. CDA Dostęp: <http://guidelines.diabetes.ca/cpg> (14.6.2021).
29. (2019) ESC/EASD Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases. ESC/EASD Dostęp: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD> (14.6.2021).
30. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. (2020) 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63(2):221–228.
31. (2018) SIGN type 2 diabetes guideline. SIGN Dostęp: <https://www.guidelines.co.uk/diabetes/sign-type-2-diabetes-guideline/453869.article> (14.6.2021).
32. (2017) IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. IDF Dostęp: <https://idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> (14.6.2021).
33. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (23.2.2022).
34. (2020) SMC2235. Insulin glargine plus lixisenatide (Suliqua®) , 100 units/mL plus 50microgram/mL and 100 units/mL plus 33 micrograms/mL solution for subcutaneous injection in pre-filled pens. SMC Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5174/insulin-glargine-lixisenatide-suliqua-final-march-2020-amended-010420-for-website-2.pdf> (8.6.2021).
35. (2019) CADTH. Lixisenatide + insuline glargine. Project Number: SR0564-000. CADTH Dostęp: <https://www.cadth.ca/lixisenatide-insulin-glargine> (8.6.2021).
36. (2018) Transparency Committee Opinion Summary. SULIQUA (insulin glargine/ lixisenatide), antidiabetic. HAS Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/suliqua_summary_ct16640_en_def.pdf (8.6.2021).
37. (2018) Commission de la Transparence. Insuline glargine + lixisenatide. HAS Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16640_SULIQUA_PIC_INS_Avis2_CT16640.pdf (8.6.2021).
38. (2020) [A20-38] Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-38.html> (8.6.2021).
39. (2018) [A18-16] Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/a18-16.html> (8.6.2021).
40. (2018) Public Summary Document– March 2018 PBAC Meeting. INSULIN GLARGINE WITH LIXISENATIDE Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 50 microgram per mL, 3 mL, 5 Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 33 microgram per mL, 3 mL, 5 Soliqua® Sanofi-Aventis. PBAC Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/insulin-glargine-with-lixisenatide-psd-march-18%20.pdf> (8.6.2021).
41. (2019) Public Summary Document –March 2019 PBAC Meeting. INSULIN GLARGINE WITH LIXISENATIDE, Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 50 micrograms per mL, 3 mL, 5 Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 33 micrograms per mL, 3 mL, 5Soliqua®, sanofi-aventis Australia Pty Ltd. PBAC Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/insulin-glargine-with-lixisenatide-psd-march-2019.pdf> (8.6.2021).
42. (2021) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 21 JUILLET 2021. HAS Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19188_A_GLP-1_PIC_REEVAL_Avisdef_CTEVAL520.pdf (30.9.2021).

43. Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. (2012) The Polish Diabetes Registry for Adults— a pilot study. *Diabetologia Kliniczna* 1(1):3–11.
44. (2021) Patient Diary Study - *Diabetologia*. IQVIA (dane od Zamawiającego, poufne).
45. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, Cheng X, Zhou T, Niemoeller E, Souhami E, Davies M. (2016) Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Dia Care* 39(11):2026–2035.
46. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, Henry R, Shehadeh N, Frias J, Niemoeller E, Souhami E, Ji C, Aroda VR. (2019) Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Dia Care* 42(11):2108–2116.
47. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM. (2016) Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Dia Care* 39(11):1972–1980.
48. McCrimmon RJ, Al Sifri S, Emral R, Mohan V, Sauque-Reyna L, Trescolí C, Lalic N, Alvarez A, Demil N, Coudert M, Shaunik A, Bonnemaire M, Rosenstock J, SoliMix Trial investigators. (2021) Advancing therapy with iGlarLixi versus Premix 70/30 in basal insulin-treated type 2 diabetes: Design and baseline characteristics of the SoliMix randomised controlled trial. *Diabetes Obes Metab*.
49. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, Trescolí C, Sifri SA, Lalic N, Alvarez A, Picard P, Bonnemaire M, Demil N, McCrimmon RJ. (2021) Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: Clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care*.
50. Watada H, Takami A, Spranger R, Amano A, Hashimoto Y, Niemoeller E. (2020) Efficacy and Safety of 1:1 Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide Versus Lixisenatide in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetic Drugs: The LixiLan JP-O1 Randomized Clinical Trial. *Dia Care* 43(6):1249–1257.
51. Kaneto H, Takami A, Spranger R, Amano A, Watanabe D, Niemoeller E. (2020) Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral antidiabetic drugs: The LixiLan JP-L Randomized Clinical Trial. *Diabetes Obes Metab*.
52. Terauchi Y, Nakama T, Spranger R, Amano A, Inoue T, Niemoeller E. (2020) Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi 1:1) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: A randomized, 26-week, open-label, multicenter study: The LixiLan JP-O2 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Obes Metab*.
53. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf> (18.6.2021).
54. Mittermayer F, Cavney E, De Oliveira C, Gourgiotis L, Puri M, Tai L-J, Turner JR. (2015) Addressing unmet medical needs in type 2 diabetes: a narrative review of drugs under development. *Curr Diabetes Rev* 11(1):17–31.
55. Ross SA. (2013) Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med* 126(9 Suppl 1):S38-48.
56. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. (2013) Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 36(11):3411–3417.
57. (2019) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.5.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). AOTMiT.
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Actrapid (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Actrapid_Penfill_roz_do_wstrzy_100jm_ml.pdf (13.5.2021).
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin M (BHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/GensulinM30_30_70_zawiesina_100mjml_fiolka.pdf (13.5.2021).
60. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin N (NPH). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/GensulinN_zawiesina_fiolka_100mjml.pdf (13.5.2021).
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin R (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/GensulinR_roztw_fiolka_100mjml.pdf (13.5.2021).
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humulin R, N, M3 (RHI, BHI, NPH). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Humulin_M3_30_70_zaw_wstrzyk_100_jm_ml_2460.pdf.

63. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard (NPH). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Insulatard_Penfill_zaw_do_wstrzy_100jm_ml.pdf (13.5.2021).
64. Charakterystyka produktu Leczniczego Insuman Basal (NPH). Dostęp: https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Insuman/Insuman-Basal_ChPL_042019.pdf?la=pl (13.5.2021).
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Comb (BHI). Dostęp: https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Insuman/Insuman-Comb-25_ChPL_042019.pdf?la=pl (13.5.2021).
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Rapid (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Insuman.pdf (13.5.2021).
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mixtard (BHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Mixtard.pdf (13.5.2021).
68. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polhumin Mix (BHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Polhumin_MIX_3_zaw_do_wstrzyk_100jm_ml.pdf (13.5.2021).
69. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polhumin R (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Polhumin_R_roztw_do_wstrzyk_100jm_ml.pdf (13.5.2021).
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polhumin N (NPH). Dostęp: https://www.polfa-tarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2018/08/ChPL_Polhumin-N-zawiesina-100-jm_ml_042018.pdf (13.5.2021).
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulin aspart Sanofi (insulina aspart). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulin-aspart-sanofi-epar-product-information_pl.pdf (12.5.2021).
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoRapid (insulina aspart). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_pl.pdf (11.5.2021).
73. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fiasp (insulina aspart). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pl.pdf (12.5.2021).
74. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apidra (insulina glulizynowa). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apidra_roz_do_wstrz_100jm_ml.pdf (12.5.2021).
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulin lispro Sanofi (insulina lispro). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/36_Insulin_lispro_Sanofi_roztw_do_wstrzyk_100_j_ml.pdf (12.5.2021).
76. Charakterystyka Produktu Leczniczego Liprolog (insulina lispro). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_pl.pdf (12.5.2021).
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humalog (insulina lispro). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_pl.pdf (12.5.2021).
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus (Insulina glargine). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lantus> (12.5.2021).
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abasaglar (Insulina glargine). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abasaglar-previously-abasria> (12.5.2021).
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego Toujeo (Insulina glargine). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/toujeo-previously-optisulin> (12.5.2021).
81. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir (Insulina detemir). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/levemir> (12.5.2021).
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba (Insulina degludec). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tresiba> (12.5.2021).
83. Ryzodeg ChPL. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryzodeg-epar-product-information_pl.pdf (28.4.2021).
84. Charakterystyka Produktu Leczniczego Novomix 30 Novomix 50 (insulina biaspart). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf (11.5.2021).
85. URPL. (2021) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191.
86. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humalog Mix25 (insulina bilispro). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/HumalogMix25_zawiesina_100jmmml.pdf (11.5.2021).
87. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humalog Mix50 (insulina bilispro). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_HumalogMix50_zawies_do_wstrzyk_we_wkl_100.pdf (11.5.2021).

88. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf.
89. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity (dulaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf (15.6.2022).

12. Spis tabel

Tabela 1.	Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych o udzielonych świadczeniach (NFZ i GUS) [6].....	11
Tabela 2.	Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych NFZ i GUS [6].....	12
Tabela 3.	Badania laboratoryjne i czynnościowe wykonywane w celu rozpoznania/kontroli cukrzycy [1].....	14
Tabela 4.	Kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [9].....	15
Tabela 5.	Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe [1].....	20
Tabela 6.	Insuliny ludzkie i ich analogi [1].....	23
Tabela 7.	Mieszanki insulinowe [1].....	23
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w T2DM.....	27
Tabela 9.	Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych w T2DM [33].....	36
Tabela 10.	Rekomendacje finansowe wydane dla IGlaxLixi (Suliqua/Soliqua).....	39
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z T2DM stosujący dany schemat OAD [43].....	40
Tabela 12.	Odsetki pacjentów z T2DM leczonych danym schematem terapeutycznym zawierającym insulinę [43].....	41
Tabela 13.	Zestawienie dowodów naukowych dla IGlaxLixi.....	47
Tabela 14.	Dawkowanie produktu leczniczego Suliqua.....	57
Tabela 15.	Działania niepożądane produktu leczniczego Suliqua [22].....	60
Tabela 16.	Częstość występowania objawowej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii po stosowaniu produktu leczniczego Suliqua [22].....	61
Tabela 17.	Kody grup farmaceutycznych insulin ludzkich [58–70].....	62
Tabela 18.	Postać farmaceutyczna insulin ludzkich.....	63
Tabela 19.	Sposób podania insulin ludzkich.....	64
Tabela 20.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insulin ludzkich [58–70].....	66
Tabela 21.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania insulin ludzkich.....	67
Tabela 22.	Status rejestracyjny insulin ludzkich [58–70].....	69
Tabela 23.	Kody grup farmaceutycznych szybko działających analogów insulin [71–77].....	70
Tabela 24.	Postać farmaceutyczna insulin RAA.....	71
Tabela 25.	Sposób podawania RAA [71–77].....	72
Tabela 26.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insulin RAA.....	73
Tabela 27.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania RAA.....	76
Tabela 28.	Status rejestracyjny szybko działających analogów insulin [71–77].....	77
Tabela 29.	Postać farmaceutyczna insulin LAA.....	78
Tabela 30.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania LAA [78–82].....	80
Tabela 31.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania insulin LAA.....	81
Tabela 32.	Status rejestracyjny insulin ludzkich [58–70].....	81
Tabela 33.	Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg [83].....	87
Tabela 34.	Zalecenia dotyczące stosowania dawki NovoMix 30 [84].....	89
Tabela 35.	Dawkowanie insuliny biapart w szczególnych grupach pacjentów [84].....	90
Tabela 36.	Sposób podawania insuliny biapart [84].....	91
Tabela 37.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania produktu NovoMix 30 i 50 [84].....	95
Tabela 38.	Działania niepożądane produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) [88].....	103
Tabela 39.	Działania niepożądane produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) [89].....	107
Tabela 40.	Leki dostępne na receptę, które są finansowane w leczeniu T2DM [33].....	117

13. Spis wykresów

Wykres 1. Odsetek pacjentów z T2DM leczonych danym lekiem przeciwcukrzycowym nieinsulinowym (z lub bez insuliny) [43]	42
Wykres 2. Odsetek pacjentów leczonych danym rodzajem insuliny [43].....	42
Wykres 3. Udział grup lekowych i typów insulin w terapii T2DM (badanie PDS) [44].....	44
Wykres 4. Częstość insulinowych schematów terapeutycznych (badanie PDS) [44].....	44

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Odsetek dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę wśród dorosłych osób w Polsce z podziałem względem płci – oszacowanie (linia ciągła) i 95% CI (linia przerywana) – dane oszacowane przez NFZ na podstawie NCD-RisC [6].....	11
Rysunek 2. Odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzycę w 2019 r. w Polsce, z podziałem wg płci i grupy wiekowej [6].....	12
Rysunek 3. Mechanizm działania BI oraz GLP-1 RA [23]	25
Rysunek 4. Algorytm postępowania w T2DM na podstawie zaleceń PTD 2021 [9]	30
Rysunek 5. Algorytm postępowania u pacjentów wymagających terapii iniekcyjnej (wytyczne ADA 2022) [20].....	33
Rysunek 6. Uproszczony schemat postępowania u pacjentów z T2DM na podstawie wytycznych PTD 2022, ADA 2022 i ADA/EASD 2018	34
Rysunek 7. Najczęstsze połączenia substancji czynnych stosowanych w leczeniu cukrzycy przez dorosłych pacjentów (2018 r.).....	43
Rysunek 8. Czynniki wyboru danego preparatu insulin w ocenie diabetologów, ważność deklarowana (badanie PDS) [44].....	49

Aneks A. Leki finansowane w terapii T2DM

Tabela 40.
Leki dostępne na receptę, które są finansowane w leczeniu T2DM [33]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
MET							
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	05909990765423	15.0	5,40	5,67	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	05909990765430	15.0	9,40	9,87	13,71	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	05903792661600	15.0	13,12	13,78	18,80	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	05909990765379	15.0	2,59	2,72	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	05909990765386	15.0	4,70	4,94	7,20	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	05903792661563	15.0	6,57	6,90	10,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	05909990765393	15.0	4,32	4,54	6,26	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	05909990765409	15.0	8,10	8,51	12,00	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	05903792661587	15.0	11,16	11,72	16,21	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991395322	15.0	11,73	12,32	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991395339	15.0	23,49	24,66	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991395278	15.0	23,44	24,61	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991395247	15.0	5,86	6,15	3,68	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991395254	15.0	11,73	12,32	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991395261	15.0	17,60	18,48	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	05909991395285	15.0	8,80	9,24	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	05909991395292	15.0	17,60	18,48	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powł., 1000 mg	05909991352417	15.0	22,68	23,81	29,46	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powł., 1000 mg	05909991352400	15.0	12,31	12,93	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	05909990698141	15.0	7,58	7,96	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	05909990698172	15.0	11,37	11,94	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	05909990698257	15.0	10,47	10,99	12,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	05909990698271	15.0	15,70	16,49	18,78	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	05903060614444	15.0	22,32	23,44	29,46	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	05909990078974	15.0	5,65	5,93	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	05909990078981	15.0	11,86	12,45	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	05909990078998	15.0	17,14	18,00	22,10	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	05903060614406	15.0	11,17	11,73	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	05909990078943	15.0	3,21	3,37	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	05909990078950	15.0	6,40	6,72	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	05909990078967	15.0	8,56	8,99	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	05903060614420	15.0	18,98	19,93	25,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	05909990079001	15.0	4,74	4,98	6,26	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	05909990079025	15.0	9,49	9,96	12,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	05909990079032	15.0	14,58	15,31	18,78	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	05909990717248	15.0	5,67	5,95	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	05909990789276	15.0	3,99	4,19	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	05909990789290	15.0	5,51	5,79	6,26	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	05909990864461	15.0	31,50	33,08	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990624751	15.0	7,40	7,77	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990624768	15.0	15,60	16,38	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	05909990213429	15.0	11,10	11,66	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	05909990213436	15.0	23,40	24,57	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	05909991415365	15.0	4,70	4,94	7,20	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	05909991415372	15.0	9,40	9,87	13,71	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	05909991415389	15.0	14,09	14,79	19,81	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	05909991415303	15.0	2,34	2,46	3,63	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	05909991415310	15.0	4,70	4,94	7,20	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	05909991415327	15.0	7,04	7,39	10,53	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	05909991415334	15.0	3,99	4,19	6,18	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	05909991415341	15.0	7,97	8,37	11,86	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	05909991415358	15.0	11,96	12,56	17,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991415686	15.0	9,88	10,37	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991415693	15.0	19,76	20,75	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991415624	15.0	4,94	5,19	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991415631	15.0	9,87	10,36	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991415648	15.0	14,81	15,55	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	05909991415655	15.0	7,41	7,78	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	05909991415662	15.0	14,82	15,56	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	05909991425845	15.0	20,52	21,55	27,57	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	05909991252069	15.0	22,14	23,25	29,27	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	05909990053056	15.0	5,71	6,00	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	05909991425821	15.0	10,26	10,77	14,61	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	05909990933181	15.0	11,18	11,74	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	05909991425838	15.0	15,39	16,16	21,18	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	05909990126316	15.0	3,79	3,98	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	05909990935253	15.0	7,58	7,96	7,37	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	05909990450718	15.0	5,28	5,54	6,26	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	05909990935260	15.0	10,47	10,99	12,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	05909990935277	15.0	15,70	16,49	18,78	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991404918	15.0	11,71	12,30	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991404925	15.0	23,43	24,60	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990652112	15.0	7,56	7,94	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990933167	15.0	15,55	16,33	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990933174	15.0	23,33	24,50	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991404895	15.0	9,02	9,47	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991404901	15.0	18,04	18,94	11,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	05909990705894	15.0	4,37	4,59	6,85	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	05909990705474	15.0	2,34	2,46	3,63	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	05909990705726	15.0	3,72	3,91	5,90	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990221028	15.0	22,36	23,48	29,46	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990220984	15.0	5,59	5,87	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990220991	15.0	11,18	11,74	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990221004	15.0	16,77	17,61	22,10	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	05909990457236	15.0	11,19	11,75	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	05909990457212	15.0	3,19	3,35	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	05909990457229	15.0	5,59	5,87	7,37	ryczałt
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	04013054024331	15.0	8,39	8,81	11,05	ryczałt
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	05909990457335	15.0	19,07	20,02	25,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	05909990457311	15.0	4,75	4,99	6,26	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	05909990457328	15.0	9,45	9,92	12,52	ryczałt
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	04013054024348	15.0	14,31	15,03	18,78	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991394585	15.0	44,71	46,95	29,46	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991394554	15.0	11,18	11,74	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991394462	15.0	23,36	24,53	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991394431	15.0	5,79	6,08	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	05909991394516	15.0	33,53	35,21	22,10	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	05909991394486	15.0	8,38	8,80	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991271756	15.0	11,74	12,33	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991271763	15.0	23,49	24,66	14,73	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991271695	15.0	5,89	6,18	3,68	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991271701	15.0	11,77	12,36	7,37	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991271732	15.0	8,82	9,26	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991271749	15.0	17,65	18,53	11,05	ryczałt
Metforminum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	05909990789306	15.0	9,50	9,98	12,52	ryczałt
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990933198	15.0	16,84	17,68	22,10	ryczałt
Akarboza							
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	05909990893423	17.0	13,28	13,94	18,23	30%
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	05909990893386	17.0	9,40	9,87	9,12	30%
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	05909990285518	17.0	13,28	13,94	18,23	30%
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	05909990285419	17.0	7,45	7,82	9,12	30%
Leki z grupy SU							
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	05909991267155	16.0	8,64	9,07	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991267162	16.0	8,64	9,07	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	05909990359912	16.0	8,59	9,02	5,49	ryczałt
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991216023	16.0	8,64	9,07	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	05909990443017	16.0	20,79	21,83	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	05909990911127	16.0	13,23	13,89	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	05909990647224	16.0	11,99	12,59	8,23	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	05909990647231	16.0	17,98	18,88	12,35	ryczałt
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991056100	16.0	11,88	12,47	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991056131	16.0	23,76	24,95	16,46	ryczałt
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	05909991267230	16.0	19,39	20,36	12,35	ryczałt
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	05909991004002	16.0	9,57	10,05	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	05909991004026	16.0	17,82	18,71	12,35	ryczałt
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	05909991256548	16.0	9,07	9,52	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	05909991263171	16.0	18,14	19,05	16,46	ryczałt
Gliclazidum	Oziclid MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991226299	16.0	12,92	13,57	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Oziclid MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991226305	16.0	25,84	27,13	16,46	ryczałt
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991267186	16.0	8,91	9,36	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991267193	16.0	17,82	18,71	16,46	ryczałt
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	05909991291648	16.0	8,75	9,19	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991257392	16.0	9,57	10,05	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991257408	16.0	17,50	18,38	16,46	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	05909990744817	16.0	4,46	4,68	4,12	ryczałt
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	05909990744916	16.0	7,78	8,17	8,23	ryczałt
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	05909990745012	16.0	12,74	13,38	12,35	ryczałt
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	05909990745111	16.0	11,88	12,47	16,46	ryczałt
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	05909990566082	16.0	3,83	4,02	4,12	ryczałt
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	05909990566105	16.0	6,64	6,97	8,23	ryczałt
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	05909990566129	16.0	9,47	9,94	12,35	ryczałt
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	05909990566143	16.0	11,83	12,42	16,41	ryczałt
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	05909991097615	16.0	3,88	4,07	4,12	ryczałt
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	05909991097516	16.0	7,85	8,24	8,23	ryczałt
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	05909991097417	16.0	11,55	12,13	12,35	ryczałt
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	05909991097318	16.0	13,81	14,50	16,46	ryczałt
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	05909990337453	16.0	2,97	3,12	4,12	ryczałt
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	05909990337521	16.0	5,94	6,24	8,23	ryczałt
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	05909990338078	16.0	8,91	9,36	12,35	ryczałt
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	05909990338146	16.0	11,83	12,42	16,41	ryczałt
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	05909990338207	16.0	18,04	18,94	24,18	ryczałt
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg	05909991365790	16.0	5,64	5,92	8,23	ryczałt
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg	05909991365868	16.0	8,46	8,88	12,19	ryczałt
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg	05909991365936	16.0	11,28	11,84	15,83	ryczałt
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	05909991075378	16.0	2,16	2,27	3,52	ryczałt
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	05909991075590	16.0	5,08	5,33	7,71	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	05909991075798	16.0	6,48	6,80	10,11	ryczałt
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	05909991075996	16.0	10,15	10,66	14,65	ryczałt
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	05909990570348	16.0	2,72	2,86	4,11	ryczałt
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	05909990570355	16.0	5,57	5,85	8,22	ryczałt
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	05909990570362	16.0	7,68	8,06	11,37	ryczałt
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	05909990573196	16.0	10,80	11,34	15,33	ryczałt
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	05909990570379	16.0	17,81	18,70	23,93	ryczałt
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	05909990791712	16.0	9,72	10,21	4,12	ryczałt
SGLT-2							
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powl., 100 mg	05909991096106	251.0	156,60	164,43	178,14	30%
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powl., 10 mg	05909990975884	251.0	153,90	161,60	178,14	30%
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powl., 10 mg	05909991138509	251.0	146,99	154,34	166,26	30%
GLP-1							
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 0.75 mg	05909991219130	252.0	169,02	177,47	178,86	30%
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 1.5 mg	05909991219161	252.0	169,02	177,47	178,86	30%
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 3 mg	08594012697638	252.0	169,02	177,47	178,86	30%
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 4.5 mg	08594012697645	252.0	169,02	177,47	178,86	30%
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0.25 mg	05909991389901	252.0	320,76	336,80	357,72	30%
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0.5 mg	05909991389918	252.0	320,76	336,80	357,72	30%
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	05909991389956	252.0	320,76	336,80	357,72	30%
Insuliny							
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	05909991378059	14.1	66,42	69,74	63,92	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	05909991306298	14.1	110,92	116,47	95,88	ryczałt
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	05909991429171	14.1	173,26	181,92	191,76	ryczałt
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	05909990879915	14.1	114,48	120,20	95,88	ryczałt
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	05909990614981	14.1	114,48	120,20	95,88	ryczałt
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	05909991369668	14.1	66,42	69,74	63,92	ryczałt
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	05909990451814	14.1	111,13	116,69	95,88	ryczałt
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	05909991107833	14.3	181,44	190,51	152,97	30%
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu , 200 j/ml	05909991107864	14.3	217,73	228,62	183,56	30%
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991371562	14.3	149,85	157,34	152,97	30%
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	05909990005741	14.3	186,30	195,62	152,97	30%
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	05909991201982	14.3	272,65	286,28	305,94	30%
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	05909990895717	14.3	171,72	180,31	152,97	30%
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	05909990617555	14.3	171,72	180,31	152,97	30%
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	05909991231538	14.3	481,14	505,20	458,91	30%
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	05909990008483	14.1	72,00	75,60	63,92	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	05909990008575	14.1	108,00	113,40	95,88	ryczałt
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990617197	14.1	108,00	113,40	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	05909990237920	14.1	78,47	82,39	95,05	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990958566	14.1	158,54	166,47	183,13	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990853113	14.1	82,16	86,27	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990958573	14.1	158,54	166,47	183,13	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990853311	14.1	82,16	86,27	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990958580	14.1	158,54	166,47	183,13	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990853519	14.1	85,57	89,85	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990958597	14.1	158,54	166,47	183,13	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990852413	14.1	85,57	89,85	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990958603	14.1	158,54	166,47	183,13	ryczałt
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990852116	14.1	85,57	89,85	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990246014	14.1	82,26	86,37	95,88	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990246717	14.1	82,26	86,37	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990247011	14.1	82,26	86,37	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	05909990348923	14.1	78,47	82,39	95,05	ryczałt
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990672448	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990672585	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	05909990672363	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	05909990238323	14.1	78,47	82,39	95,05	ryczałt
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	05909990348121	14.1	78,47	82,39	95,05	ryczałt
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991022921	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991023027	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991023126	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991023324	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991022525	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991022822	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990692422	14.1	114,70	120,44	95,88	ryczałt
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990455010	14.1	115,35	121,12	95,88	ryczałt
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990455614	14.1	115,35	121,12	95,88	ryczałt
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	05909991333553	14.1	173,03	181,68	191,76	ryczałt
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	05909990005482	14.1	57,67	60,55	63,92	ryczałt
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990005536	14.1	170,00	178,50	191,76	ryczałt
Insulinum lisprum	Liprolog Junior Kw kPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	05907677973123	14.1	84,24	88,45	95,88	ryczałt
Insulinum lisprum	Liprolog Kw kPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	05999885490165	14.1	170,00	178,50	191,76	ryczałt
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	05909990693313	85.0	51,79	54,38	64,32	ryczałt

