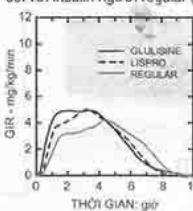


Hình 1: Trung bình hiệu quả giảm glucose trong 6 giờ ở 20 bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Insulin glulisine được tiêm 2 phút trước khi bắt đầu bữa ăn (GLULISINE pre) so với insulin người regular được tiêm 30 phút trước khi bắt đầu bữa ăn (REGULAR 30 min) (hình 1A) và so với insulin người regular được tiêm 2 phút trước bữa ăn (REGULAR pre) (hình 1B). Insulin glulisine được tiêm 15 phút sau khi bắt đầu bữa ăn (GLULISINE post) so với insulin người regular được tiêm 2 phút trước khi bắt đầu bữa ăn (REGULAR pre) (hình 1C). Trên trục x (trục hoành), số 0 (mũi tên) là thời điểm bắt đầu bữa ăn trong 15 phút.

Béo phì:

Một nghiên cứu pha I tiến hành với insulin glulisine, lispro và insulin người regular trong dân số béo phì cho thấy insulin glulisine vẫn duy trì đặc tính tác động nhanh. Trong nghiên cứu này, thời gian đến 20% tổng diện tích dưới đường cong (AUC) và AUC (0-2 giờ) đại diện cho tác động làm giảm glucose sớm tương ứng là 114 phút và 427 mg/kg đối với insulin glulisine, 121 phút và 354 mg/kg đối với lispro, 150 phút và 197 mg/kg đối với insulin người regular (tham khảo hình 2).



2 (BMI 35-40 kg/m<sup>2</sup>) với insulin glulisine và insulin lispro [90% CI: 0,81, 0,95 ( $p < 0,01$ )] cho thấy insulin glulisine kiểm soát hiệu quả các thay đổi glucose máu sau ăn trưa trong ngày.

**Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng**

**Đại tháo đường typ 1 – Người lớn**

Một nghiên cứu pha III 26 tuần so sánh insulin glulisine với insulin lispro khi tiêm dưới da một thời gian ngắn (0-15 phút) trước bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sử dụng insulin glargin làm insulin nền, insulin glulisine tương đương với insulin lispro về kiểm soát đường huyết, thể hiện qua các thay đổi về hemoglobin glycat hóa (biểu hiện là HbA1c tương đương) từ lần khám ban đầu đến lúc kết thúc nghiên cứu. Các giá trị glucose máu tự theo dõi cho kết quả tương đương. Không cần tăng liều insulin nền với insulin glulisine, ngược lại với insulin lispro.

Một nghiên cứu lâm sàng phase III 12 tuần thực hiện ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 dùng insulin glargin khi điều trị nền cho thấy việc tiêm insulin glulisine ngày sau bữa ăn cho hiệu quả tương đương với tiêm insulin glulisine ngay trước bữa ăn (0-15 phút) hay insulin người regular (30-45 phút).

Trong quần thể can thiệp (per-protocol) của nghiên cứu, nhóm dùng glulisine trước bữa ăn làm giảm GHb nhiều hơn rõ rệt so với nhóm dùng insulin người regular.

**Đại tháo đường typ 1 – Bệnh nhí**

Một nghiên cứu pha III 26 tuần so sánh insulin glulisine với insulin lispro khi tiêm dưới da một thời gian ngắn (0-15 phút) trước bữa ăn ở trẻ em (4-5 tuổi: n=9, 6-7 tuổi: n=32 và 8-11 tuổi: n=149) và trẻ vị thành niên (12-17 tuổi: n=382) mắc đái tháo đường typ 1 sử dụng insulin nền là insulin glargin hoặc NPH. Insulin glulisine tương đương với insulin lispro về kiểm soát đường huyết thể hiện qua các thay đổi về hemoglobin glycat hóa (GHb biểu hiện là HbA1c tương đương) từ lần khám ban đầu đến lúc kết thúc nghiên cứu qua các giá trị đường huyết tự theo dõi.

Hiệu quả dù không tiêm insulin glulisine ngay sau bữa ăn.

**Đại tháo đường typ 2 – Người lớn**

Một nghiên cứu lâm sàng 26 tuần pha III theo sau bởi một nghiên cứu an toàn mở rộng 26 tuần được thực hiện để so sánh tiêm dưới da insulin glulisine (0-15 phút trước bữa ăn) với insulin người regular (30-45 phút trước bữa ăn) ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dùng insulin nền là NPH. Trung bình chỉ số khối cơ thể của bệnh nhân (BMI) là 34,55 kg/m<sup>2</sup>. Insulin glulisine cho thấy tương đương với insulin người regular trong các thay đổi về hemoglobin glycat hóa (biểu hiện là HbA1c tương đương) từ lần khám ban đầu đến thời điểm 6 tháng (-0,46% đối với insulin glulisine và -0,30% đối với insulin người regular, p=0,0029) và từ lần khám ban đầu đến thời điểm 12 tháng (-0,23% đối với insulin glulisine và -0,13% đối với insulin người regular, khác biệt không có ý nghĩa). Trong nghiên cứu này, phần lớn bệnh nhân (79%) đã trên insulin có tác dụng ngắn với insulin NPH ngay trước khi tiêm; 58% đối tượng bệnh nhân đã sử dụng các thuốc giảm glucose máu dạng uống tại thời điểm phân ngẫu nhiên và đã được hướng dẫn để dùng tiếp với liều như cũ.

**Chủng tộc và giới tính**

Trong các nghiên cứu có kiểm soát ở người lớn, insulin glulisine không cho thấy khác biệt về an toàn và hiệu quả trong các phân tích dưới nhóm dựa trên chủng tộc và giới tính.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC DỘNG HỌC**

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

### Bút tiêm Apidra SoloStar chưa sử dụng

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C). Không được để đông lạnh.

Không đặt gần ngăn đá hoặc vỉ đá trong tủ lạnh.

Giói nguyên bút tiêm nắp sẵn SoloStar trong vỏ hộp để tránh ánh sáng.

### Bút tiêm Apidra SoloStar đang sử dụng

Sau lần sử dụng đầu tiên, bút tiêm nắp sẵn có thể bảo quản tối đa 4 tuần ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh sức nóng và ánh sáng trực tiếp.

Bút tiêm đang sử dụng không nên bảo quản trong tủ lạnh.

Sau mỗi lần tiêm, nắp bút phải được đậy lại vào bút để bảo vệ khỏi ánh sáng.

### Hiệu dụng:

Kháng ứng đường huyết của Apidra SoloStar quá hạn sử dụng được ghi rõ trên hộp và trên nhãn.

Ngày hết hạn sử dụng là ngày cuối của tháng in trên bao bì.

### Tiêu chuẩn:

#### Tiêu chuẩn cơ sở

**Cơ sở sản xuất:**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst, D-65926 Frankfurt am Main, Germany.

## TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT VÀ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Hãy luôn mang theo bên mình những thứ sau:

- Thực phẩm chứa đường, ví dụ: những viên đường dextrose hoặc đồ uống có đường (tối thiểu 20 gram)
- Thẻ thông tin để những người khác biết bạn có bệnh đái tháo đường

## TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT (nồng độ đường trong máu cao)

Nếu đường huyết của bạn quá cao (tăng đường huyết), có thể bạn đã không tiêm đủ insulin.

**Các lý do có thể xảy ra tăng đường huyết:**

- Ví dụ:
- Bạn đã không tiêm insulin được chỉ định hoặc không tiêm đủ
  - Thuốc của bạn trở nên kém hiệu quả - ví dụ: do bảo quản không đúng cách
  - Bạn ít tập thể dục hơn thường lệ
  - Bạn đang bị stress - ví dụ: đau buồn, phản kháng
  - Bạn bị chấn thương, phải trải qua phẫu thuật, nhiễm trùng hoặc sốt
  - Bạn đã hoặc đang dùng một số loại thuốc khác (xem mục "Tương tác, tương kỵ của thuốc")
- Các triệu chứng cảnh báo tăng đường huyết**
- Khát nước, tăng nhu cầu đi tiểu, mệt, da khô, mặt đỏ, chân tay, hạ huyết áp, tim đập nhanh, xét nghiệm nước tiểu có glucose và thể ceton. Đầu óc dizzy, thở nhanh và sâu, buồn ngủ hoặc bất tỉnh (mất trí giác) có thể là những dấu hiệu của một tình trạng trầm trọng (nhiễm toàn ceton) do thiếu insulin.
- Cần làm gì khi bạn bị tăng đường huyết?**
- Hãy đón đường huyết của bạn và xem xét thử tim thể ceton trong nước tiểu ngay khi xảy ra bất kỳ dấu hiệu nào ở trên. Tình trạng tăng đường huyết nặng hoặc nhiễm toàn ceton luôn cần sự điều trị của bác sĩ, thường là trong bệnh viện.

## HẠ ĐƯỜNG HUYẾT (nồng độ đường trong máu thấp)

Nếu đường huyết của bạn giảm quá thấp, bạn có thể trở nên mất ý thức. Hạ đường huyết nghiêm trọng có thể gây con đùi lịm hoặc hôn mê sâu và có thể đe dọa tính mạng. Bạn nên học cách nhận biết các dấu hiệu khi đường huyết giảm quá thấp - như vậy bạn mới có thể xử trí hợp lý.

**Các lý do có thể xảy ra hạ đường huyết:**

- Ví dụ:
- Bạn tiêm quá nhiều insulin
  - Bạn bỏ bữa hoặc dùng bữa muộn
  - Bạn ăn không đủ, hoặc ăn các thức ăn chứa ít carbohydrate hơn bình thường (đường và các chất tương tự đường được gọi là carbohydrate; tuy nhiên, chất tạo ngọt nhân tạo KHÔNG phải là carbohydrate)
  - Bạn bị mất carbohydrate do nôn hoặc tiêu chảy
  - Bạn uống rượu - đặc biệt khi không ăn nhiều
  - Bạn tập thể dục nhiều hơn thường lệ hoặc chuyển sang một dạng hoạt động thể lực khác
  - Bạn đang hồi phục sau chấn thương, phẫu thuật hoặc một stress khác
  - Bạn đang hồi phục sau một cơn bệnh hoặc con sốt
  - Bạn đang dùng hoặc vừa ngưng dùng một số thuốc khác (xem mục "Tương tác, tương kỵ của thuốc")

## Hạ đường huyết cũng có nhiều khả năng xảy ra nếu:

- Bạn vừa mới bắt đầu điều trị insulin hoặc thay đổi sang một chế phẩm insulin khác.

Trong các nghiên cứu có kiểm soát ở người lớn, insulin glulisine không cho thấy khác biệt về an toàn và hiệu quả trong các phân tích dưới nhóm dựa trên chủng tộc và giới tính.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐONG HỌC**

Ở insulin glulisine, sự thay đổi acid amin asparagine tại vị trí B3 của insulin người thành lysine và lysine tại vị trí B29 thành acid glutamic giúp hấp thu nhanh.

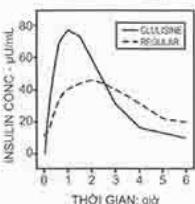
Trong một nghiên cứu với 18 bệnh nhân mắc đái tháo đường typ 1, từ 21 tuổi đến 50 tuổi, insulin glulisine cho thấy tỷ lệ thuận với liều về phoi nhiễm sớm, tối đa và tổng cộng ở khoảng liều 0,075-0,4 đơn vị/kg.

#### Hấp thu và sinh khả dụng

Hỗn sò được động học ở người lính nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường (typ 1 hoặc 2) cho thấy insulin glulisine hấp thu nhanh gấp đôi với nồng độ đỉnh cao hơn gấp 2 lần so với insulin người regular.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sau khi tiêm dưới da 0,15 đơn vị/kg, đối với insulin glulisine  $T_{max}$  là 55 phút và  $C_{max}$  là  $82 \pm 1,3 \mu\text{đơn vị/ml}$ , so với  $T_{max}$  82 phút và  $C_{max}$   $46 \pm 1,3 \mu\text{đơn vị/ml}$  đối với insulin người regular. Trung bình thời gian lưu trú của insulin glulisine ngắn hơn (98 phút) so với insulin người regular (161 phút) (tham khảo hình 3).

Hình 3: Hỗn sò được động học của insulin glulisine và insulin người regular ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sau liều 0,15 đơn vị/kg.



Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 sau khi dùng dưới da 0,2 đơn vị/kg insulin glulisine,  $C_{max}$  là  $91 \mu\text{đơn vị/ml}$  với khoảng từ phản ứng từ 78 đến 104  $\mu\text{đơn vị/ml}$ . Hỗn sò nồng độ - thời gian giống nhau khi tiêm dưới da insulin glulisine vào bụng, cơ delta và đùi, với sự hấp thu nhanh hơn khi tiêm vào bụng so với đùi. Sự hấp thu ở các vị trí cơ delta nằm ở mức giữa (tham khảo mục Cách dùng, liều dùng). Sinh khả dụng tuyệt đối (70%) của insulin glulisine giống nhau giữa các vị trí tiêm và khả năng dao động trong mỗi cá thể thấp (11% CV). Tiêm phogn tĩnh mạch insulin glulisine dẫn đến chỉ số phoi nhiễm toàn thân cao hơn so với tiêm dưới da, với  $C_{max}$  cao hơn gần 40 lần.

#### Béo phì

Một nghiên cứu pha 1 khác, với insulin glulisine và insulin lispro ở dân số không mắc đái tháo đường với 80 đối tượng nghiên cứu có khoảng dao động rộng về chỉ số khối ( $18-46 \text{ kg/m}^2$ ) đã cho thấy sự hấp thu nhanh và phoi nhiễm tổng cộng nhìn chung được duy trì xuyên suốt khoảng rộng chỉ số khối.

Thời gian tới 10% phoi nhiễm INS tổng cộng đạt được sớm hơn gần 5-6 phút với insulin glulisine.

#### Phản bội và thái trì

Sự phản bội và thái trì của insulin glulisine và insulin người regular ở người sau khi dùng tĩnh mạch là tương tự nhau với thể tích phản bội 13 L và 22 L, và thời gian bán hủy là 13 phút và 18 phút tương ứng.

Sau khi tiêm dưới da, insulin glulisine được đào thải nhanh chóng hơn insulin người regular, với thời gian bán hủy thấy được là 42 phút so với 86 phút. Trong một phân tích nghiên cứu cắt ngang của insulin glulisine ở cả người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc typ 2, thời gian bán hủy thấy được nằm trong khoảng từ 37 đến 75 phút (khoảng từ phản ứng).

Insulin glulisine chỉ thấy ít gắn kết với protein huyết tương, tương tự như insulin người.

#### Các nhóm dân số đặc biệt

##### Suy thận

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên đối tượng không mắc đái tháo đường có chức năng thận nằm trong khoảng rộng ( $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/phút}, 30-50 \text{ ml/phút}, < 30 \text{ ml/phút}$ ), các đặc tính tác dụng nhanh của insulin glulisine nhìn chung được duy trì. Tuy nhiên, nhu cầu về insulin có thể giảm khi bệnh nhân bị suy thận.

##### Suy gan

Đặc tính được động học chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan.

##### Người lớn tuổi

Có rất ít dữ liệu được động học đối với bệnh nhân lớn tuổi mắc đái tháo đường.

##### Trẻ em và trẻ vị thành niên

Đặc tính được động học và được lực học của insulin glulisine được nghiên cứu ở trẻ em (7-11 tuổi) và trẻ vị thành niên (12-16 tuổi) mắc đái tháo đường typ 1. Insulin glulisine được hấp thu nhanh ở cả hai nhóm, với  $T_{max}$  và  $C_{max}$  tương tự người trưởng thành (tham khảo mục Liều dùng, Cách dùng).

Khi tiêm thuốc ngay trước bữa ăn thứ, insulin glulisine kiểm soát đường huyết sau ăn tốt hơn insulin người regular, tương tự người trưởng thành (xem mục Đặc tính được lực học). Thay đổi glucose ( $AUC_{0-60}$ ) là 641 mg.h.dL<sup>-1</sup> đối với insulin glulisine và 801 mg.h.dL<sup>-1</sup> đối với insulin người regular.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 5 bút tiêm nắp sẵn x 3ml (300 đơn vị).

Đối với những trường hợp yêu cầu dùng insulin đường huyết của bạn đang giảm quá nhiều hoặc quá nhanh gồm có: và mồ hôi, da ẩm ướt, lờ lững, tim đập nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực và loạn nhịp tim. Những dấu hiệu này thường xảy ra trước khi có triệu chứng cho thấy nồng độ đường giảm thấp ở nào.

#### Hạ đường huyết cũng có nhiều khả năng xảy ra nếu:

- Bạn vừa mới bắt đầu điều trị insulin hoặc thay đổi sang một chế phẩm insulin khác.
- Đường huyết của bạn ở mức gần như bình thường hoặc không ổn định.
- Bạn thay đổi vùng da tiêm insulin - ví dụ từ vùng đùi chuyển sang vùng cánh tay.
- Bạn có bệnh gan hoặc thận nặng, hoặc một số bệnh khác như nhược giáp

#### Các triệu chứng cảnh báo hạ đường huyết

Đối với cơ thể: những ví dụ về dấu hiệu cho thấy đường huyết của bạn đang giảm quá nhiều hoặc quá nhanh gồm có: và mồ hôi, da ẩm ướt, lờ lững, tim đập nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực và loạn nhịp tim. Những dấu hiệu này thường xảy ra trước khi có triệu chứng cho thấy nồng độ đường giảm thấp ở nào.

Đối với não: triệu chứng cho thấy nồng độ đường giảm thấp ở não gồm có: nhức đầu, cảm giác đổi cồn cào, cảm giác buồn nôn hoặc nôn, cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ, bức nứt, rối loạn giấc ngủ, ưa gáy gáy, khó tập trung, chậm phản ứng, trầm uất, lờ mờ, nói khó (đôi khi mất hẳn tiếng nói), rối loạn thị giác, run, yếu liệt, cảm giác châm chích, tê rần hoặc cảm giác kim châm ở vùng miệng, hoa mắt, mất kiểm chế, không thể tự chăm sóc bản thân, co giật, mất trí giác.

Những triệu chứng đều liên canh báo hạ đường huyết (« triệu chứng cảnh báo ») có thể thay đổi, ít rõ ràng hơn hoặc hoàn toàn không có nêu bên:

- Là người cao tuổi
- Bị bệnh đái tháo đường đã lâu
- Có một số bệnh lý thần kinh do đái tháo đường (gọi là "bệnh lý thần kinh tự chủ do đái tháo đường")
- Gần đây có hạ đường huyết (ví dụ: ngày hôm trước), hoặc nếu hạ đường huyết phát triển từ từ
- Đường huyết của bạn gần mức "bình thường" hoặc ít nhất là được cải thiện đáng kể gần đây
- Đã hoặc đang dùng một số thuốc khác (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc")

Trong những trường hợp đó, bạn có thể bị hạ đường huyết nặng (và thậm chí bị bất tỉnh) trước khi bạn kịp ý thức được vấn đề đang xảy ra. Hãy làm quen với những triệu chứng cảnh báo của riêng bạn. Nếu cần, kiểm tra đường huyết thường xuyên hơn có thể giúp bạn nhận ra những cơn hạ đường huyết nhẹ mà có thể bị bỏ qua. Nếu bạn thấy khó nhận biết các triệu chứng cảnh báo của mình, nên tránh những tình huống (ví dụ lái xe) mà bạn có thể gây nguy hiểm cho bản thân hoặc cho người khác nếu hạ đường huyết.

#### Cần phải làm gì khi hạ đường huyết?

1. Không được tiêm insulin. Dùng ngay 15-20 gram đường, ví dụ glucose, đường viên hoặc nước ngọt. Lưu ý, các chất tạo ngọt nhân tạo và thực phẩm có chứa chất tạo ngọt nhân tạo (như thức uống dành cho người ăn kiêng) **không** giúp điều trị hạ đường huyết.
2. Sau đó bạn có thể ăn một món gì đó (ví dụ: bánh mì hoặc miếY) để tăng mức đường huyết của bạn suốt một thời gian dài hơn. Bác sĩ hoặc điều dưỡng nên thảo luận điều này trước với bạn.
3. Nếu tình trạng hạ đường huyết tái diễn, dùng tiếp 15 đến 20 gram đường.
4. Báo ngay cho bác sĩ biết nếu bạn không thể kiểm soát được tình trạng hạ đường huyết hoặc nếu tình trạng này tái diễn.

#### Người khác nên làm gì khi bạn bị hạ đường huyết?

Hãy nói với người nhà, bạn bè và đồng nghiệp gần gũi của bạn điều sau:

Nếu bạn không thể nuốt hoặc nếu bạn bất tỉnh (mất trí giác), bạn sẽ cần một mũi tiêm glucose hoặc glucagon (một thuốc làm tăng lượng đường trong máu). Những mũi tiêm này cần được thực hiện ngay cả khi không biết chắc bạn có bị hạ đường huyết hay không. Nên xét nghiệm đường huyết ngay sau khi dùng glucose để kiểm tra xem bạn có thật sự bị hạ đường huyết không.