

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



**TOUJEO® (INSULINA GLARGINE U300, GLA-300) W LECZENIU
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2, KTÓRZY
AKTUALNIE NIE MAJĄ WSKAZAŃ DO REFUNDACJI
DŁUGODZIAŁAJĄCYCH ANALOGÓW INSULIN (POSZERZENIE
AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCYCH KRYTERIÓW
REFUNDACYJNYCH GLA-300)**

Wersja 2.0



HTA Consulting

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: 01.03.2023 r. (wersja 1.0)

W dniu 10 maja 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.0.8.2023.2.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

Kontrola merytoryczna: [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]

Spis treści

1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja	10
2.2. Klasyfikacja	10
2.3. Epidemiologia	11
2.3.1. Wielkość populacji docelowej	13
2.4. Etiologia i patogenezę	13
2.5. Diagnostyka	14
2.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny choroby oraz powikłania	16
2.6.1. Powikłania ostre	17
2.6.2. Powikłania przewlekłe	18
2.7. Rokowanie	20
2.8. Leczenie i monitorowanie	20
2.8.1. Leczenie	20
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
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	34
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	37
6. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	39
7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE	45
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	47
8.1. Populacja docelowa	47
8.2. Interwencja	47
8.3. Komparatory	48
8.4. Punkty końcowe	49
8.5. Metodyka badań	50

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

9. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I TECHNOLOGII OPCJONALNYCH	52
9.1. Toujeo (poprzednio Optisulin).....	52
9.2. Insuliny ludzkie	59
9.3. Analogi insuliny	67
9.3.1. Szybkodziałające analogi insuliny (RAA).....	67
9.3.2. Długo działające analogi insuliny (LAA).....	75
9.3.3. Mieszanki analogowe.....	79
9.4. OAD i inne nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe.....	93
10. BIBLIOGRAFIA	99
11. SPIS TABEL.....	106
12. SPIS WYKRESÓW	107
13. SPIS RYSUNKÓW	108
ANEKS A. LEKI FINANSOWANE W TERAPII T2DM	109

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>)
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>)
Gla	Insulina glargine
Gla-100	Insulina glargine 100 U/ml
Gla-300	Insulina glargine 300 U/ml
GLP-1	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>)

IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
LAA	Długo działające analogi insuliny (<i>Long-acting insulin analogues</i>)
MET	Metoformina
MIX	Mieszanki insulinowe (<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
RAA	Szybkodziałające analogi insuliny (<i>Rapid-acting insulin analogues</i>)
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (<i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SU	Pochodne sulfonilomocznika
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)

TZD Tiazolidynodiony

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

ZHH Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny

1. Wstęp

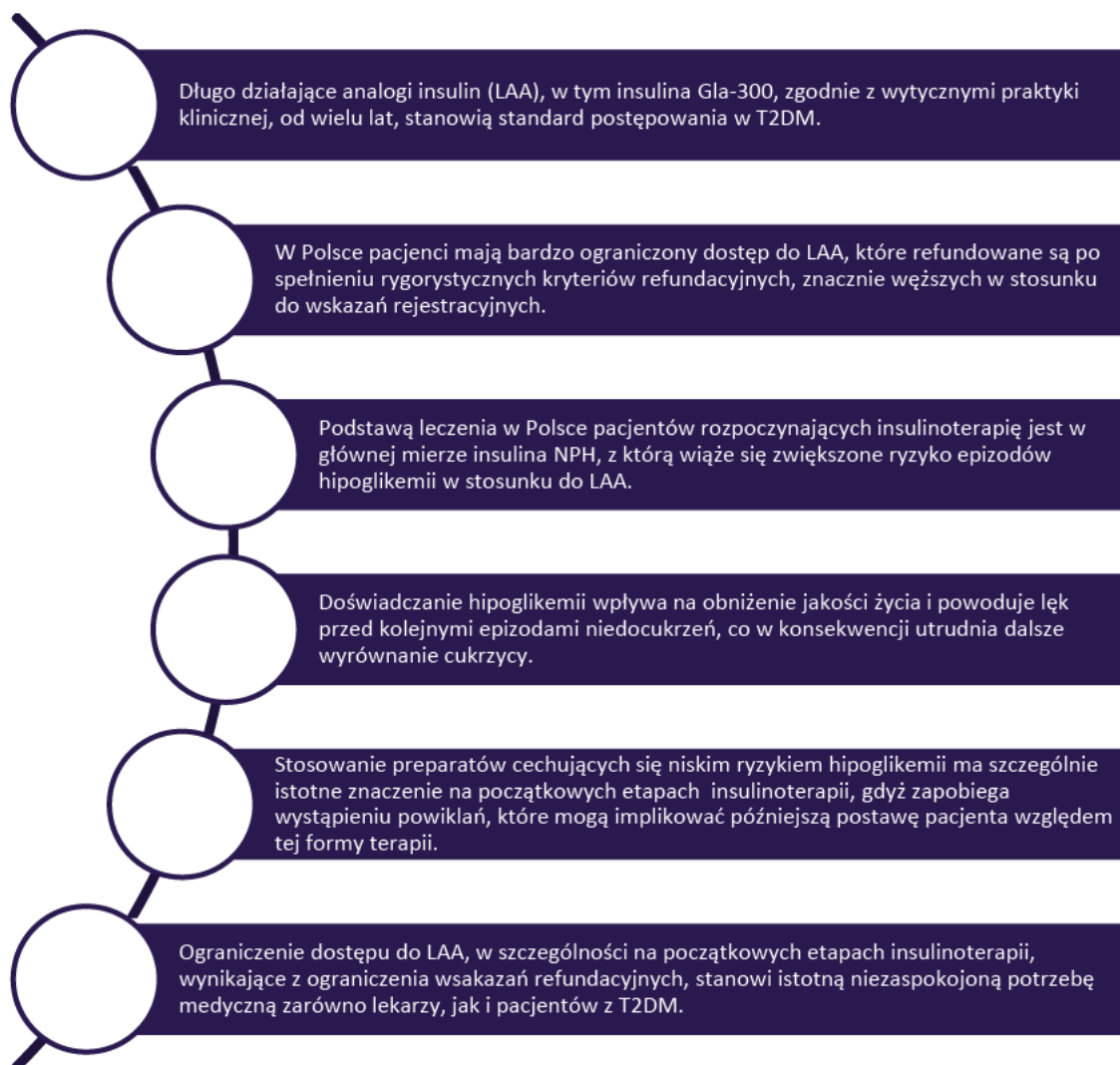
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznej, które będą częścią wniosku o refundację produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine U300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) bez dodatkowych ograniczeń tj. usunięcie aktualnie obowiązujących restrykcji zgodnie, z którymi Toujeo może być stosowane po nieskuteczności insuliny NPH.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

1.2. Uzasadnienie celu analizy



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. 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,
- 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. 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 chorych 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].

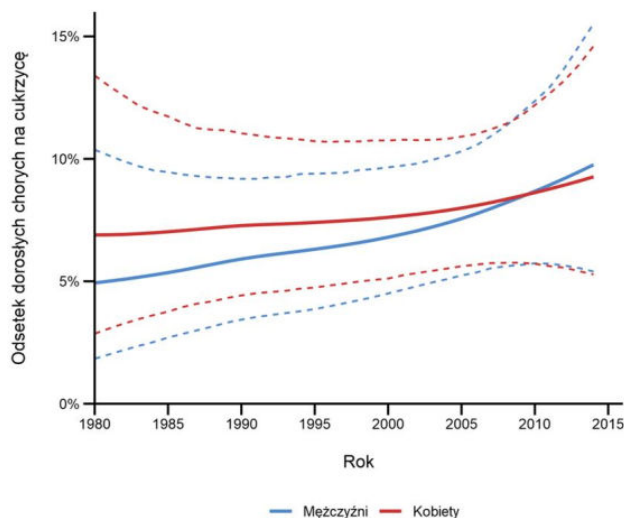
W Europie, wg IDF, szacunkowa liczba dorosłych osób z cukrzycą wynosi 61 mln (rozpowszechnienie 9,2%), zaś w Polsce 2,7 mln (rozpowszechnienie 9,4%). Liczbę zgonów spowodowanych cukrzycą na świecie szacuje się na 6,7 mln, w tym 1,1 mln w Europie oraz 5330 w Polsce [5].

Zapadalność na cukrzycę wynosi ok. 200 / 100 000 osób na rok. T2DM diagnozuje się zwykle u osób powyżej 30 r.ż. Z wiekiem obserwowane jest zwiększenie zapadalności (do 75 r.ż.), zaś w kolejnych latach życia odnotowywana jest niższa zapadalność na T2DM. 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 (Tabela 1). W raporcie tym, posłużono się pojęciem chorobowości rejestrowanej, rozumianej jako liczba pacjentów, którym w danym roku lub w poprzedzających trzech latach udzielono co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem cukrzycy (E10-E14 wg klasyfikacji ICD-10) [6].

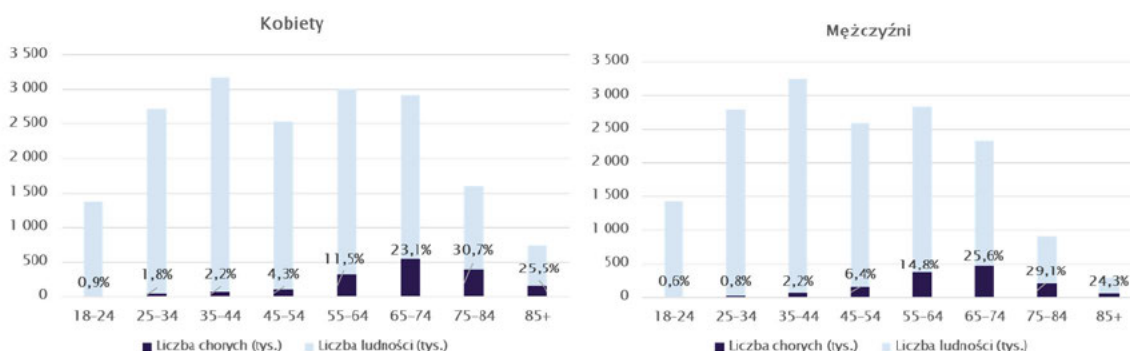
Tabela 1.
Rozpowszechnienie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych o udzielonych świadczeniach (NFZ i GUS) [6]

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 raportowanych jest ponad 300 tys. nowych zachorowań na cukrzycę rocznie. 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, stanowiącej integralną część analiz HTA [7].

2.4. Etiologia i patogeneza

Rozwój T2DM następuje 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 stężenie glukozy we krwi utrzymuje się na podwyższonym poziomie, czego następstwem jest uszkodzenie wielu narządów i tkanek [1].

Etiopatogeneza T2DM jest złożona. Rolę w jej powstaniu odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, a także upośledzenie wydzielania insuliny (o różnym stopniu nasilenia) i obwodowa insulinooporność. Do tej pory nie ustalono genów odpowiedzialnych za rozwój T2DM. Stwierdzono jedynie, że zachorowania mogą być związane z dziedziczeniem wielogenowym. 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 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 glkemię w ciągu 3 mies. przed oznaczeniem. W interpretacji należy uwzględnić inne stany wpływające na wyn k tego badania (np. hemoglobinopatie, niedokrwistości, stan po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych itp.).
Stężenie fruktozaminy	Odzwierciedla średnią glkemię 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 insulinooporność 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 mlekczanowej
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 insulinooporności, 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), przy czym według wytycznych ADA, jeśli nie występują jednoznaczne objawy hiperglikemii, należy potwierdzić wynik ponownie oznaczając 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, 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 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)	≤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	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) ^c	7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)	≥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 bezwzględnego 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 podwyższone stężenie glukozy we krwi. Stan ten, manifestuje się 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 resztkowym 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 insulino-wrażliwości (np. po drastycznym obniżeniu masy ciała). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na 3 poziomy (Tabela 5) [9].

Tabela 5.
Klasyfikacja hipoglikemii według International Hypoglycemia Study Group 2017 [9]

Klasyfikacja	Kryterium stężenia glukozy	Dodatkowe informacje
Poziom 1 – alertowe stężenie glukozy	≤ 70 mg/dl $\leq 3,9$ mmol/l	Stężenie glukozy wymagające leczenia węglowodanami prostymi. Wskazane dostosowanie dawek leków obniżających stężenie glukozy.
Poziom 2 – klinicznie istotna hipoglikemia	< 54 mg/dl $< 3,0$ mmol/l	Wystarczająco niskie stężenie glukozy wskazujące na istotną klinicznie hipoglikemię.
Poziom 3 – ciężka hipoglikemia	brak	Hipoglikemia związana z ciężkim upośledzeniem zdolności poznawczych wymagająca pomocy osób trzecich do przerwania epizodu.

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, czyli do 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, co objawia się mikroalbuminurią (niewielkie ilości albuminy w moczu), która zazwyczaj jest pierwszym objawem cukrzycowego uszkodzenia nerek. Albuminurii często towarzyszy nadciśnienie tętnicze. Dalszy postęp choroby objawia się białkomoczem, a następnie dochodzi do stwardnienia kłębuszków i włóknienia mięszu nerek, czego konsekwencją jest rozwój niewydolności, a w skrajnych przypadkach konieczność leczenia nerkozastępczego. 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 stóp, 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 być następstwem 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 hospitalizacji, a nierzadko prowadzi również 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 i jej konsekwencje (szczególnie w populacji starszych osób), 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 glikemii za pomocą diety, modyfikacji stylu życia, doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD), nieinsulinowych leków podawanych podskórnie (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 [1].

Większość leków z tej grupy podaje się w formie doustnej, wyjątek stanowią agoniści receptora GLP-1, które w większości przypadków podaje się podskórnie. 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) do niedawna stanowiła lek pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego u większości pacjentów. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi, do leków od których należy rozpocząć farmakoterapię u pacjentów z T2DM należą: MET, inhibitory SGLT-2 lub agoniści GLP-1. 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 lub SGLT-2. Leki z grupy agoniistów GLP-1 wskazane są również w przypadku współistnienia otyłości [9].

INSULINY

Wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii u pacjentów z T2DM są:

- nowo rozpoznana 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 insuliny 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	Detemir (Lebemir)	1,5–2 h	3 (4)–14h	≤ 24 h

Rodzaje insuliny i preparaty		Działanie		
		Początkowe	Maksymalne	Zakres
długo działające (LAA)	Glargine (Gla) (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 insuliny wchodzących w skład mieszanki	Zawartość insuliny 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 zapewnia stały poziom insuliny między posiłkami – charakteryzuje 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. Istnieje również możliwość rozpoczęcia leczenia agonistą GLP-1, jeśli nie był wcześniej stosowany, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości. Kolejne etapy intensyfikacji leczenia polegają na zastosowaniu mieszanek insulinowych lub dodanie do stosowanej BI 1–3 wstrzyknięcia insuliny krótko działającej albo szybko działającego analogu [1, 9].

Obecnie, w T2DM we wszystkich modelach insulinoterapii zaleca się utrzymanie leczenia MET, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jej stosowania, oraz lekami o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe. W zależności od wzajemnej kombinacji poszczególnych typów insuliny wyróżnia się następujące schematy / modele leczenia:

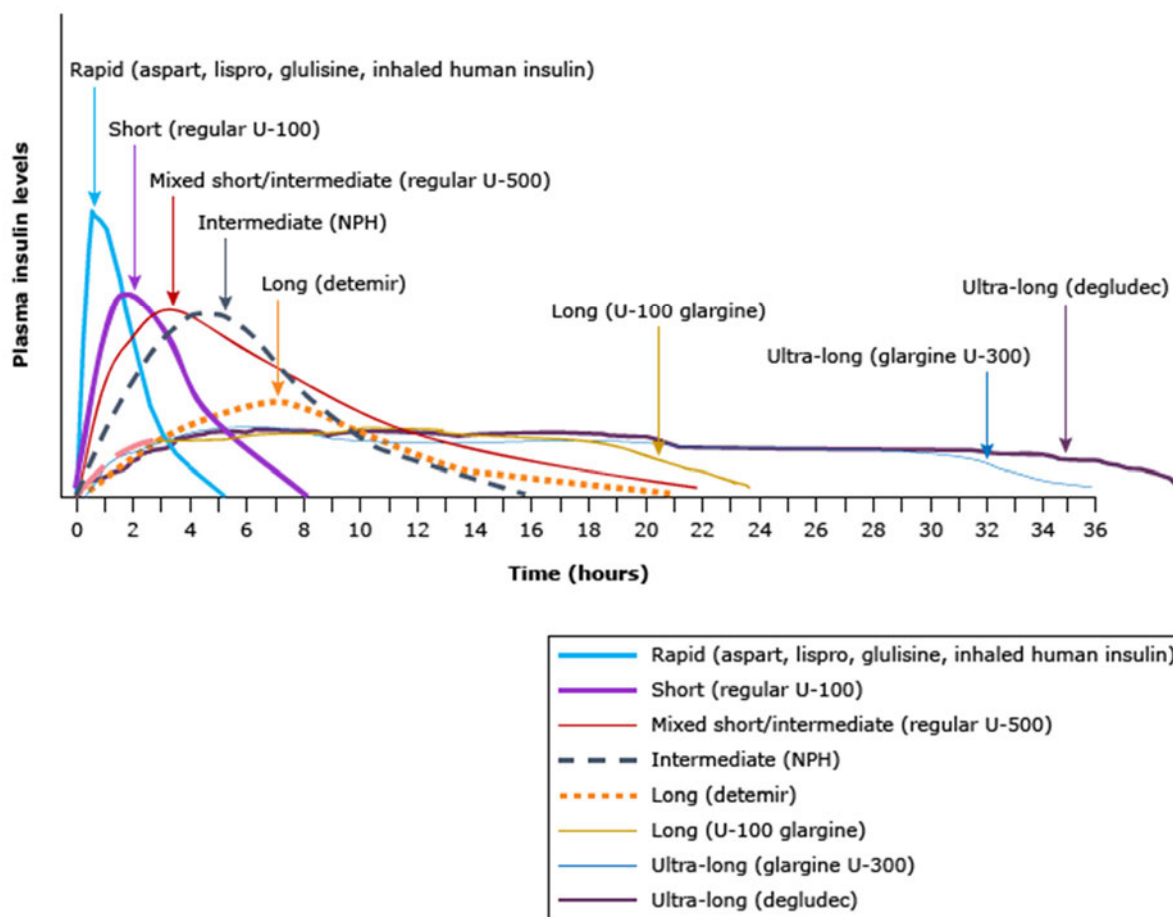
- Insulinoterapia prosta – skojarzone leczenie OAD (najczęściej MET i/lub lekiem inkretynowym) i BI (o przedłużonym działaniu lub długo działający analog) podawaną raz dziennie, które stosuje się zwykle tylko przejściowo;
- Insulinoterapia złożona – zwykle po jakimś czasie możliwość skutecznego stosowania schematu prostego ulega wyczerpaniu, co wymusza zmianę terapii na schemat oparty na mieszankach insulinowych lub zastosowanie intensywnej insulinoterapii. Przejście z 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 krótko działającą, drugi składową o pośrednim czasie działania. Ze względu na czas działania (10–16 h) wymagają małej liczby wstrzyknień (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 insuliny 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 wstrzyknień przed wszystkimi głównymi posiłkami.
- Model baza-bolus – metoda wielokrotnych wstrzyknień 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].

INSULINA GLARGINE 300 U/ML

Insulina glargine jest jednym z długo działających analogów insuliny ludzkiej. Różnica względem insuliny ludzkiej polega na substytucji glicyny przez asparaginę (w pozycji A21) oraz addycji dwóch cząsteczek argininy w łańcuchu β [20]. Absorbpcja Gla po podaniu podskórnym jest opóźniona poprzez formowanie heksamerów. Dostępne są dwie formy insuliny Gla: długo działająca o stężeniu 100 U/ml, oraz ultradługo działająca insulina w skoncentrowanej postaci – 300 U/ml. Insulinę Gla-300 w porównaniu z Gla-100 charakteryzuje przedłużone i bardziej stabilne działanie hipoglikemizujące. Dzięki zwiększonej koncentracji Gla-300 objętość wstrzyknięcia jest o 2/3 mniejsza względem Gla-100, czego wynikiem jest mniejsza powierzchnia precypitatu. Dzięki wspomnianym cechom, u pacjentów leczonych Gla-300 uzyskuje się stabilną 24-godziną kontrolę glikemii. Istotną korzyścią wypłaszczonego i wydłużonego profilu farmakodynamicznego Gla-300 jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii względem formy Gla-100, szczególnie hipoglikemii nocnych [21, 22]. Różnice w profilu farmakokinetycznym poszczególnych typów insuliny przedstawiono graficznie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Profil farmakokinetyczny insuliny stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą (UpToDate) [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 najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez PTD oraz uznane towarzystwa międzynarodowe zajmujące się tematyką cukrzycy. Nie analizowano zaleceń formułowanych na szczeblach lokalnych. Odnaleziono 11 dokumentów, których wykaz przedstawiono poniżej (Tabela 8).

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

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)	2023	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	[9]
American Diabetes Association (ADA)	2023	Zalecenia dotyczące farmakoterapii hiperglikemii u chorych z T2DM	[24]
American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)	2018 (aktualizacja 2022)	Zalecenia dotyczące postępowania w hiperglikemii u chorych z T2DM	[25]
Rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów	2022	Uproszczenie złożonej insulinoaterapii w celu poprawy wyników zdrowotnych 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 2022)	Wytyczne postępowania w T2DM	[28]
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	2022	Plan kompleksowej opieki nad chorymi z cukrzycą	[29]
American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AACE/ACE)	2020	Algorytm postępowania u chorych na T2DM	[30]
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	[31]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2018 ^a	Wytyczne postępowania w T2DM	[32]
International Diabetes Federation (IDF)	2017	Algorytm postępowania u chorych na T2DM	[33]

a) podsumowanie wytycznych z 2017 r.

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 towarzyszących, stopień edukacji oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii. W T2DM cele leczenia ustala się indywidualnie, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań. Kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej ustalono na poziomie HbA1c $\leq 7\%$. W przypadku krótkotrwałej T2DM, cukrzycy u dzieci, młodzieży należy dążyć do uzyskania niższych wartości HbA1c na poziomie $\leq 6,5\%$ lub $< 6,5\%$ w przypadku kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę oraz $< 6,0\%$ w II i III trymestrze ciąży (jeżeli nie wiąże się to z większą częstością hipoglikemii). W przypadku osób w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i licznymi powikłaniami, zaleca się dążenie do poziomu HbA1c $\leq 8\%$. Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku powyżej 65 lat przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość $\leq 7\%$. Podkreślono znaczenie liberalizacji celu glikemicznego m.in. u pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, a także w przypadku nie przestrzegania zaleceń lekarskich, krótkiego oczekiwanego czasu przeżycia lub w przypadku stwierdzenia negatywnego wpływu złożonego schematu leczenia na jakość życia pacjenta [9].

3.1.2. Zalecenia dotyczące farmakoterapii T2DM

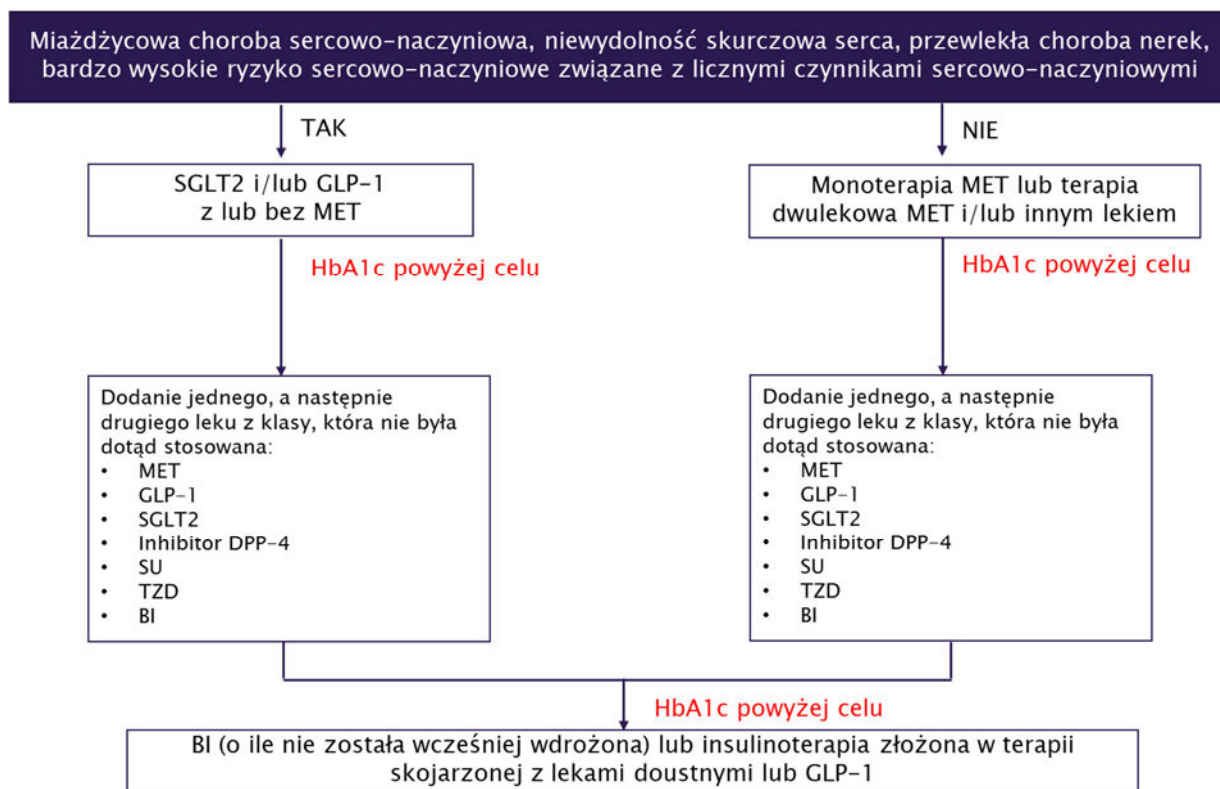
WYTYCZNE POLSKIE

Ponieważ T2DM ma charakter progresywny sposób postępowania z pacjentem, a tym samym intensyfikacja leczenia, zależą od stopnia zaawansowania choroby. Zgodnie z zaleceniami PTD (aktualnymi na rok 2023 r. [9]) początkowym etapem leczenia T2DM jest modyfikacja stylu życia, polegająca na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu aktywności fizycznej.

Przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego lekami pierwszego wyboru są MET, inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien opierać o leki o udowodnionym korzystnym efekcie sercowo-naczyniowym i nefroprotekcijnym. U pacjentów z wymienionymi czynnikami ryzyka i z nasiloną hiperglikemią leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej, w skład której powinien wchodzić inhibitor SGLT-1 i/lub agonista GLP-1. U chorych z przewlekłą chorobą nerek

i niewydolnością serca preferowane są inhibitory SGLT-2, u chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową – inhibitory SGLT-1 lub agoniści GLP-1, zaś u pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego – agoniści GLP-1. Intensyfikacja leczenia polega na dołączeniu do monoterapii lub terapii dwulekowej kolejnego leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana, spośród inhibitorów SGLT-1, agonistów GLP-1, MET, SU, inhibitorów DPP-4, TZD. W kolejnym etapie rozważyć można terapię schematami trój- lub czterolekowymi opierającymi się na lekach o różnych mechanizmach działania, uwzględniając ogólne zasady kojarzenia leków przeciwhiperglikemicznych (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat postępowania terapeutycznego u osób z T2DM nieleczonych uprzednio farmakologicznie na podstawie zaleceń PTD 2023 [9]



Z uwagi na postępujący charakter choroby, u większości pacjentów po pewnym czasie, wymagane będzie wdrożenie insulinoterapii. Początkowo zwykle stosowana jest BI (insulina NPH lub LAA, w tym analogi ultra długo działające) z kontynuacją MET oraz innych OAD lub GLP-1 (zwłaszcza u pacjentów z otyłością). W niektórych przypadkach, gdy insulinoterapia była zbyt długo odwlekana i występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie modeli 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

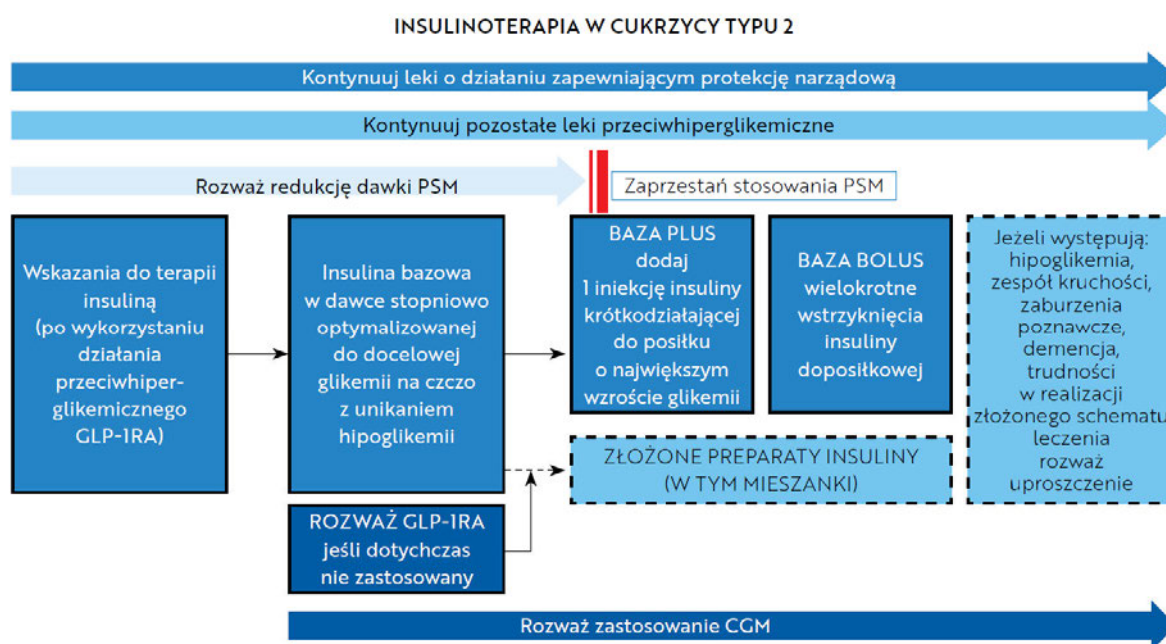
rozważyć również wielokrotne wstrzyknięcie insuliny posiłkowej). Wytyczne, jako preferowany rodzaj insuliny wskazują LAA ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii w stosunku do NPH.

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:

- stopniowe dołączanie do BI insuliny posiłkowej (krótko-/szybko działającego preparatu insuliny) początkowo do głównego posiłku, następnie od 2 do 3 posiłków w ciągu dnia (schemat BI+bolus),
- zastosowanie mieszanek insulinowych / dwufazowych analogów insuliny lub preparatów złożonych o stałej proporcji BI i agonisty receptora GLP-1,
- dodanie do BI leku z grupy GLP-1 (jeśli nie były stosowane na wcześniejszym etapie).

Algorytm leczenia insuliną zaproponowany przez PTD 2023 przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Algorytm leczenia insuliną w T2DM na podstawie zaleceń PTD 2023 [9]



PSM – pochodne sulfonilomocznika, CGM – system do ciągłego monitorowania glikemii

WYTYCZNE ZAGRANICZNE

W międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej (ADA/EASD 2022) podkreślana jest konieczność holistycznego, zindywidualizowanego podejścia do pacjenta z T2DM, w którym należy uwzględnić:

- modyfikację stylu życia (zmianę sposobu żywienia, utrzymanie aktywności fizycznej, odpowiedniego czasu snu),
- utrzymanie prawidłowej masy ciała (w tym za pomocą farmakoterapii lub leczenia chirurgicznego),
- czynniki ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej,
- choroby współwystępujące,
- dobór odpowiedniej terapii przeciwiglikemicznej [25].

W przypadku pacjentów, u których wymagane jest wdrożenie przeciwiglikemicznego leczenia farmakologicznego należy wziąć pod uwagę indywidualne cele terapeutyczne danego chorego. U pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych lub chorób nerek zaleca się rozpoczęcie terapii lekami o znanej skuteczności w kontekście zmniejszenia ryzyka danego powikłania, do których należą agoniści GLP-1 lub inhibitory SGLT-2. Z kolei u chorych, u których nadrzędnym celem jest osiągnięcie wyrównania glikemicznego z zachowaniem odpowiedniej masy ciała terapię należy rozpoczynać od monoterapii MET lub terapii skojarzonej, która pozwoli na osiągnięcie indywidualnych celów terapeutycznych. Wśród leków o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy wymienione zostały:

- leki o bardzo wysokiej skuteczności: dulaglutyd, semaglutyd, tirzepatyd, insulina, kombinacje leków doustnych, kombinacje leków iniekcyjnych (GLP-1/insulina),
- leki o wysokiej skuteczności: pozostałe z grupy GLP-1, MET, SGLT-2, SU, TZD,
- leki o umiarkowanej skuteczności: inhibitory DPP-4 [25].

Z uwagi na postępujący charakter choroby, na pewnym etapie leczenia, konieczne może być wdrożenie terapii insulinowej. Nie należy opóźniać rozpoczęcia insulinoterapii u pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii pomimo zastosowania strategii holistycznej opieki, z uwzględnieniem OAD i/lub GLP-1 oraz modyfikacji stylu życia. U większości pacjentów terapię insulinową należy rozpoczynać od BI (NPH lub LAA) [25]. Wczesne rozpoczęcie insulinoterapii (z pominięciem etapów pośrednich) należy mieć na uwadze u osób z ciężką hiperglikemią, w szczególności w przypadku wystąpienia katabolizmu (objawiającego się m.in. utratą masy ciała), objawów hiperglikemii, lub gdy poziom HbA1c osiąga wartości powyżej 10% lub stężenie glukozy we krwi wynosi ≥ 300 mg/dl (stopień A, poziom zaleceń 1). Wśród pacjentów, u których objawy toksyczności glukozy ustąpią, możliwe jest uproszczenie schematu terapeutycznego [24, 29].

Wybór konkretnego rodzaju BI powinien być podyktowany indywidualną charakterystyką pacjenta uwzględniając jednocześnie jego możliwości finansowe [24]. W wytycznych ADA/EASD 2022 [25], AACE/ACE 2020 [30] oraz AACE 2022 [29], ze względu na zmniejszone ryzyko hipoglikemii, preferowanym rodzajem BI są LAA (w szczególności insuliny ultra długo działające, Gla-300 i degludec) w stosunku do NPH – pod warunkiem, że pacjent jest w stanie pozwolić sobie na wyższe koszty związane z tą formą terapii. W rekomendacjach kanadyjskich (CDA 2018/2022 [28]) podkreślono, że jeśli priorytetem jest zminimalizowanie ryzyka hipoglikemii zalecanym rodzajem

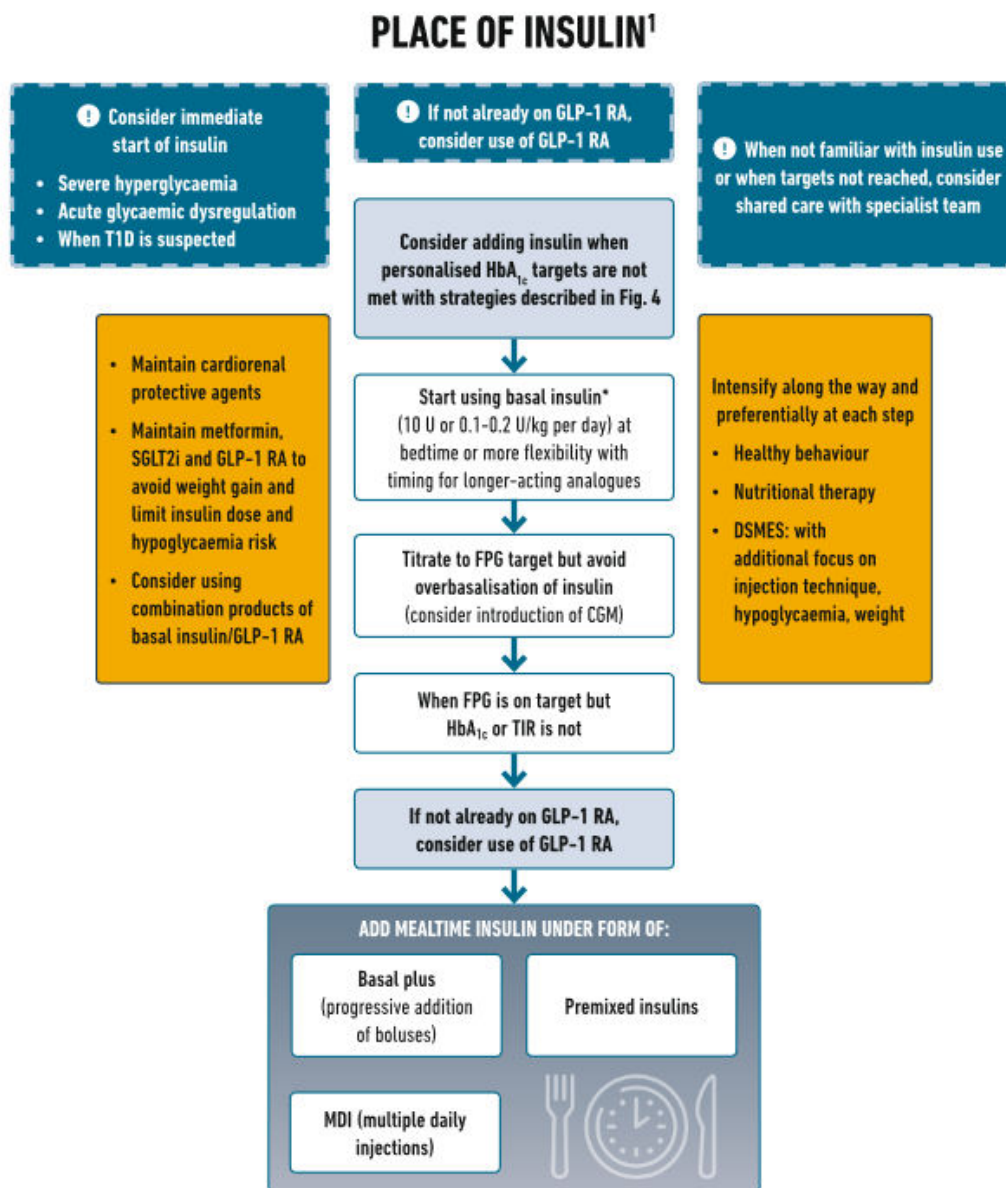
insulin są LAA (w tym Gla-100, Gla-300, detemir lub degludec) zamiast NPH (stopień A, poziom zaleceń 1A). Z kolei u pacjentów obciążonych ≥ 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, preferowane jest zastosowanie Gla-300 lub degludec, zamiast Gla-100, celem obniżenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem oraz nocnej (stopień B, poziom zaleceń 2). W wytycznych ADA 2023 nie określono jednoznacznych preferencji co do rodzaju BI, podkreślono natomiast, że z leczeniem LAA związane jest mniejsze ryzyko hipoglikemii objawowych i nocnych w stosunku do NPH, z kolei utrą długo działające analogi insuliny (Gla-300, degludec) charakteryzują się mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu Gla-100 [24]. W rekomendacjach NICE 2015/2022 [27] oraz SIGN [32] terapią z wyboru pozostaje NPH, zaś LAA wskazano jako alternatywę, w sytuacji, gdy pacjent potrzebuje pomocy opiekuna lub opieki medycznej celem wstrzyknięcia insuliny, a zastosowanie LAA umożliwi ograniczenie częstości iniekcji z dwóch do jednej dziennie. Poza tym, możliwość zastosowania LAA wskazano w przypadku ograniczenia codziennej aktywności pacjenta na skutek powtarzających się epizodów hipoglikemii oraz gdy pacjent, bez wprowadzania LAA, wymagałby terapii NPH w postaci dwóch iniekcji dziennie w skojarzeniu z OAD.

Alternatywę dla BI stosowanych w połączeniu z OAD stanowią mieszanki insulinowe (ACE/AACE 2020 [30], NICE 2015/2022 [27], IDF 2017 [33]). Mieszanki insulinowe (ludzkie lub zawierające analogi insuliny ludzkich) należy rozważyć przede wszystkim, gdy wartość HbA1c wynosi $\geq 9,0\%$ (NICE 2015/2022 [27]).

Początkowa dawka BI może wynosić 10 U lub 0,1–0,2 U/kg masy ciała na dobę wieczorem lub z dostosowaniem pory podania leku (w przypadku LAA). Celem minimalizacji ryzyka nadmiernej podaży BI, można wprowadzić regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. W sytuacji, gdy dawka BI została zwiększona do poziomu pozwalającego na osiągnięcie u pacjenta akceptowalnego stężenia glukozy na czczo (lub jeśli dawka jest $>0,5$ U/kg/dzień), a HbA1c wciąż pozostaje powyżej wartości docelowej (lub czas utrzymywania wartości docelowej jest różny od oczekiwanego), należy rozważyć intensyfikację schematu terapeutycznego. Postępowanie to obejmuje dodanie do BI agonisty GLP-1, jeśli nie był wcześniej stosowany, lub przejście na jeden z modeli intensywnej insulinoterapii – baza-plus (stopniowe dodawanie bolusów w zależności od zwiększającego się zapotrzebowania na insulinę), baza-bolus (wielokrotne wstrzyknięcia insuliny), bądź mieszanki insulinowe podawane 2 do 3 razy na dobę [24, 25, 30]. Algorytm postępowania zaproponowany przez ADA/EASD 2022 [25], odnoszący się do insulinoterapii, przedstawiono na rysunku (Rysunek 6).

W określonych sytuacjach, omówionych szerzej w rekomendacjach międzynarodowego panelu ekspertów z 2022 r. [34], 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.

Rysunek 6. Algorytm postępowania u pacjentów wymagających terapii insulinowej (wytyczne ADA/EASD 2022 [25])



*NPH Insulin or preferably analogue to reduce nocturnal hypoglycaemia risk

CGM, Continuous Glucose Monitoring; DSMES, Diabetes Self-Management Education and Support; FPG, Fasting Plasma Glucose; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T1D, Type 1 Diabetes; TIR, Time in Range.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [35] 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 (dulaglutyd, semaglutyd);
- leki z grupy DPP-4 (sitagliptyna, sitagliptyna+MET, wildagliptyna);
- insuliny:
 - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (NPH, dwufazowe mieszanki zawierające insulinę ludzką lub insulinę analogową, krótko działające insuliny ludzkie, szybko działające analogi – insulina aspart, lispro, glulizynowa);
 - długo działające analogi insuliny (insulina detemir, glargine, mieszanka insuliny zawierająca insulinę degludec oraz aspart);
- lek złożony o stałej proporcji insuliny glargine z liksyzenatydem (GLP-1);
- 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 krótko działające 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 finansowane są u pacjentów stosujących co najmniej dwa OAD, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo GLP-1 refundowane są wyłącznie u pacjentów otyłych z BMI ≥ 30 kg/m². Ponadto od marca 2023 r. finansowany jest preparat dwuskładnikowy, w skład którego wchodzi Gla-100 oraz lek z grupy GLP-1 (liksyzenatyd). Produkt ten finansowany jest w ściśle określonej grupie chorych z niekontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7,5\%$), wymagających zastosowania leku z grupy GLP-1 z uwagi na otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Leki zaliczane do grupy inhibitorów DPP-4 są refundowane w doustnej terapii, w skojarzeniu z MET, gdy mimo monoterapii MET w maksymalnie tolerowanej dawce, wartość HbA1c utrzymuje się powyżej 7% przez co najmniej

3 miesiące. Długo działające analogi insuliny (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) [35].

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

Tabela 9.
Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych w T2DM [35]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją (dotyczy wskazania – cukrzyca)
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, Etform SR, Metformin Bluefish, Glucophage 1000, Glucophage, Glucophage 500, Glucophage 850, Avamina, Avamina SR, Symformin XR, Metcrean, Metcrean XR, Diabufor XR, Zenofor SR	Cukrzyca
Gliklazyd	Diabrezide, Diaprel MR, Gliclada, Diazidan, Oziclide MR, Clazicon, Symazide MR 60, Symazide MR 30, Glikuron, Salsion, Diagen	
Glimepiryd	GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Diaril, Symglic, Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Glibetic 4 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 1 mg	Cukrzyca
Glipizyd	Glipizide BP	
Akarboza	Glucobay 50, Glucobay 100, Adeksa	Cukrzyca
Kanagliflozyna	Invokana	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Dapagliflozyna^a	Forxiga	
Empagliflozyna^b	Jardiance	
Dulaglutyd	Trulicity	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% , z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 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 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu
Semaglutyd	Ozempic	
Sitagliptyna	Januvia, Jazeta, Juzina, Lonamo, Maysiglu, Sigletic, Simlerid, Sitagliptin Adamed, Sitagliptin BIOTON, Sitagliptin STADA, Sitagliptin SUN, Symglicptin	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją (dotyczy wskazania – cukrzycy)
Sitagliptyna + MET	Depepsit Met, Eprocliv, Jamesi, Janumet, Juzimette, Maymetsi, Metformax Combi, Metformax SR Combi, Metsigletic	HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące)
Wildagliptyna	Anvildis, Galvus, Gliptivil, Glypviso, Kwikaton, Viglita	
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, Humalog, Insulin Lispro Sanofi, Liprolog, Liprolog KwikPen, Liprolog Junior KwikPen, Humalog Mix25, Humalog Mix50	Cukrzyca
Insulina degludec + insulina aspart	Ryzodeg	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 ≥8% oraz cukrzyca typu 2 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)
Insulina detemir	Levemir	
Insulina glargine	Lantus, Abasaglar, Toujeo	Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia (u młodzieży i dzieci tylko w przypadku produktu Lantus i Abasaglar, w przypadku produktu Toujeo – u dorosłych), Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną 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 (tylko w przypadku produktu Lantus i Abasaglar) oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).
Insulina glargine + liksyzenatyd	Suliqua	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m ² 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
Glucagon	GlucaGen	Cukrzyca

a) Dodatkowo refundacja obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek po spełnieniu określonych kryteriów refundacyjnych; b) Dodatkowo refundacja obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością serca po spełnieniu określonych kryteriów refundacyjnych c) Produkt Fiasp (insulina aspart) objęty refundacją tylko w przypadku osób z cukrzycą typu I

5. 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) oraz Francji (HAS).

W Polsce Gla, w skoncentrowanej postaci 300 U/ml, nie była przedmiotem oceny AOTMiT. Gla-300 była natomiast przedmiotem oceny MZ we wniosku dotyczącym oceny leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który ma co najmniej jeden odpowiednik refundowany w danym wskazaniu, w tym przypadku insulinę Gla-100 (produkt leczniczy Lantus). W wyniku procesu insulina Gla-300 uzyskała pozytywną decyzję refundacyjną – od stycznia 2017 jest finansowana ze środków publicznych we wskazaniach:

- cukrzyca typu 1 u dorosłych,
- cukrzyca typu 2 u dorosłych 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 oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) [35].

Zagraniczne agencje – brytyjski NICE, szkocka SMC, australijska PBAC oraz francuska HAS – w pozytywny sposób zaopiniowały refundację Gla-300 (produkt leczniczy Toujeo) [36–40]. Pozytywna decyzja wydana przez HAS dotyczyła objęcia finansowaniem Gla-300 w całym zakresie wskazań rejestracyjnych. Australijska agencja PBAC zarekomendowała finansowanie Gla-300 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą. Z kolei brytyjski NICE i szkocka SMC rekomendują finansowanie Gla-300 u pacjentów z T2DM pod warunkiem spełnienia dodatkowych restrykcji refundacyjnych (Tabela 10). Natomiast kanadyjska agencja CADTH, nie wydała rekomendacji w sprawie finansowania Gla-300 [41].

Tabela 10.
Rekomendacje finansowe wydane dla Gla-300 (Toujeo)

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja
NICE (Wielka Brytania) grudzień 2015 [27, 36]	POZYTYWNA	U pacjentów z T2DM, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoaterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub Gla (jako alternatywa względem terapii insuliną NPH), w przypadku gdy: <ul style="list-style-type: none"> • potrzebują profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny, a stosowanie Gla pozwoliłoby na ograniczenie liczby iniekcji z BID do QD, • doświadczają częstych hipoglikemii wpływających znacząco na styl życia, • wymagają dwóch iniekcji insuliny NPH na dobę w skojarzeniu z OAD.

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja
SMC (Szkocja) wrzesień 2015 [37]	POZYTYWNA	W leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM ^a , w ograniczonym zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • gdy występują nawracające epizody hipoglikemii, • u pacjentów, którzy wymagają profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonaniu iniekcji insuliny.
PBAC (Australia) lipiec 2015 [38]	POZYTYWNA	Gla-300 jest rekomendowana w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą.
HAS (Francja) kwiecień 2018 / lipiec 2020 [39, 40]	POZYTYWNA	W całym zakresie wskazań rejestracyjnych – w leczeniu dorosłych, dzieci i młodzieży od 6 r.ż. z cukrzycą.
CADTH (Kanada)	BRAK	Nie odnaleziono rekomendacji dla Gla-300.

a) Pozytywna rekomendacja obejmuje również dorosłych pacjentów z T1DM, u których występuje ryzyko lub doświadczają częstych i/lub ciężkich hipoglikemii nocnych podczas prób osiągnięcia lepszej kontroli glikemii terapią innymi insulinami.

6. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualną praktykę kliniczną u pacjentów z cukrzycą przedstawiono w oparciu o dane pochodzące z publikacji Witek 2012 [42], raportu NFZ z 2019 roku [43] 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 [42].

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 kilkunastu lat, kiedy część aktualnie dostępnych grup leków nie była objęta finansowaniem ze środków publicznych (tj. GLP-1 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 insuliny, 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 $\leq 6,5\%$ [42].

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z T2DM stosujący dany schemat OAD [42]

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

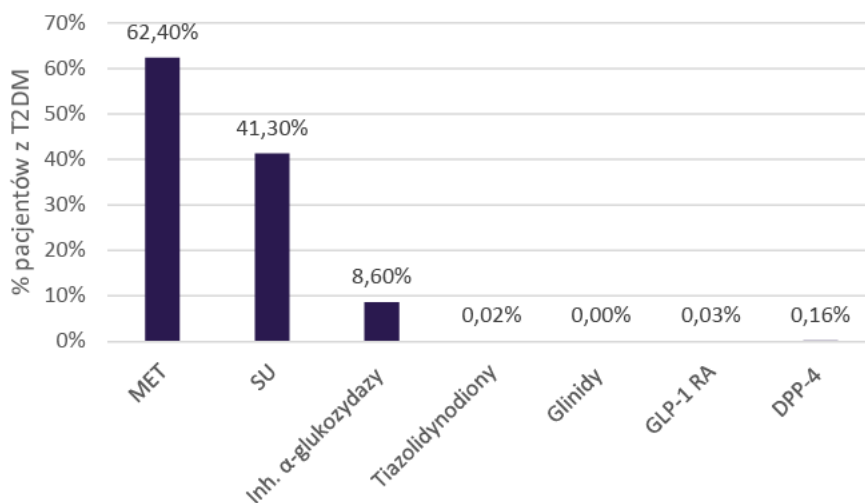
TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

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

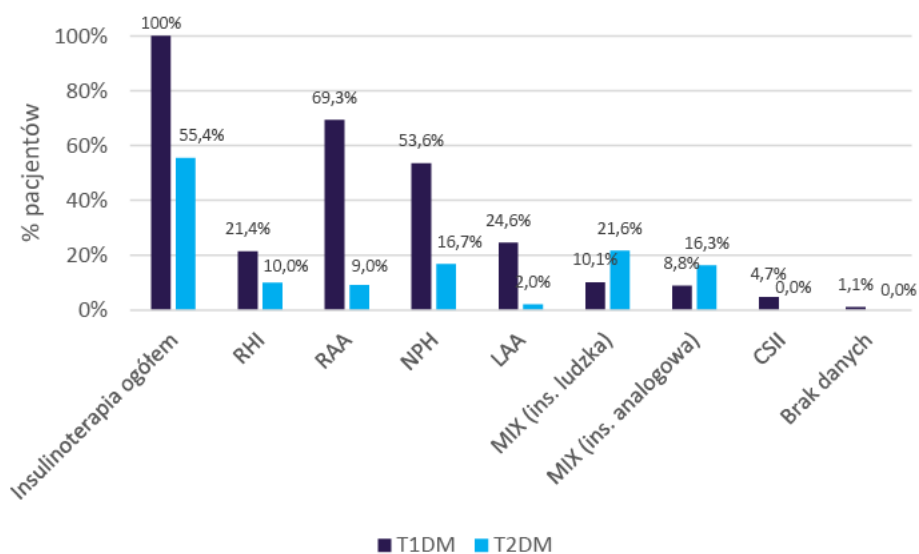
Tabela 12.
Odsetki pacjentów z T2DM leczonych danym schematem terapeutycznym zawierającym insulinę [42]

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) [42]



Wykres 2.
Odsetek pacjentów leczonych danym rodzajem insuliny [42]

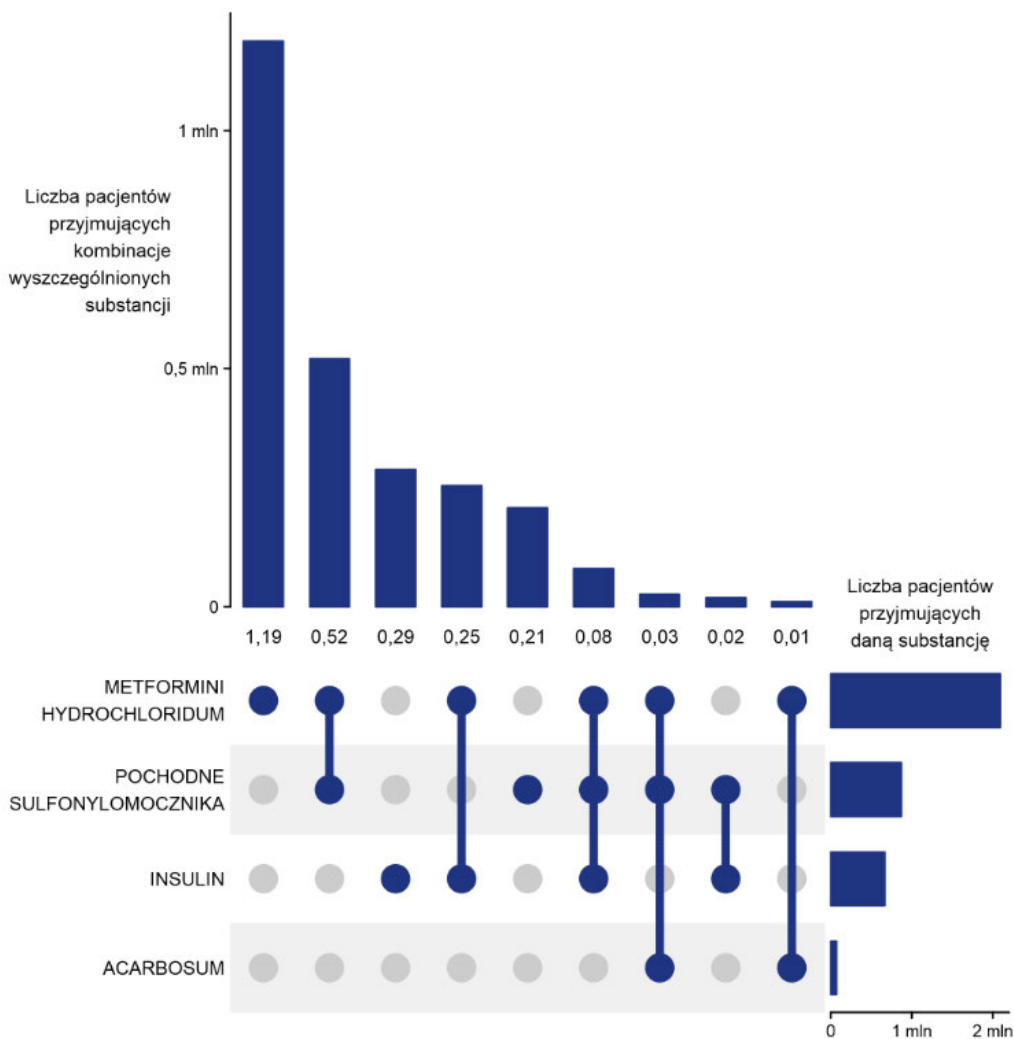


RHI – krótko działająca insulina ludzka; RAA – szybko działająca insulina analogowa; CSII – ciągły podskórny wlew insuliny

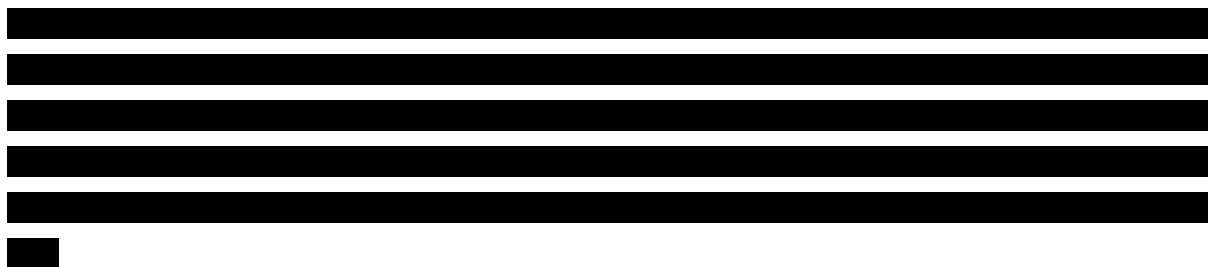
W 2019 roku opublikowany został raport NFZ, w którym zebrano informacje o udzielonych w 2018 roku świadczeniach u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie, w 2018 roku, wśród dorosłych chorych, najwięcej osób realizowało recepty na MET (2,1 mln). U pacjentów, którzy 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 [43].

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



Źródło: Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca [43]



TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

[Redacted text block]

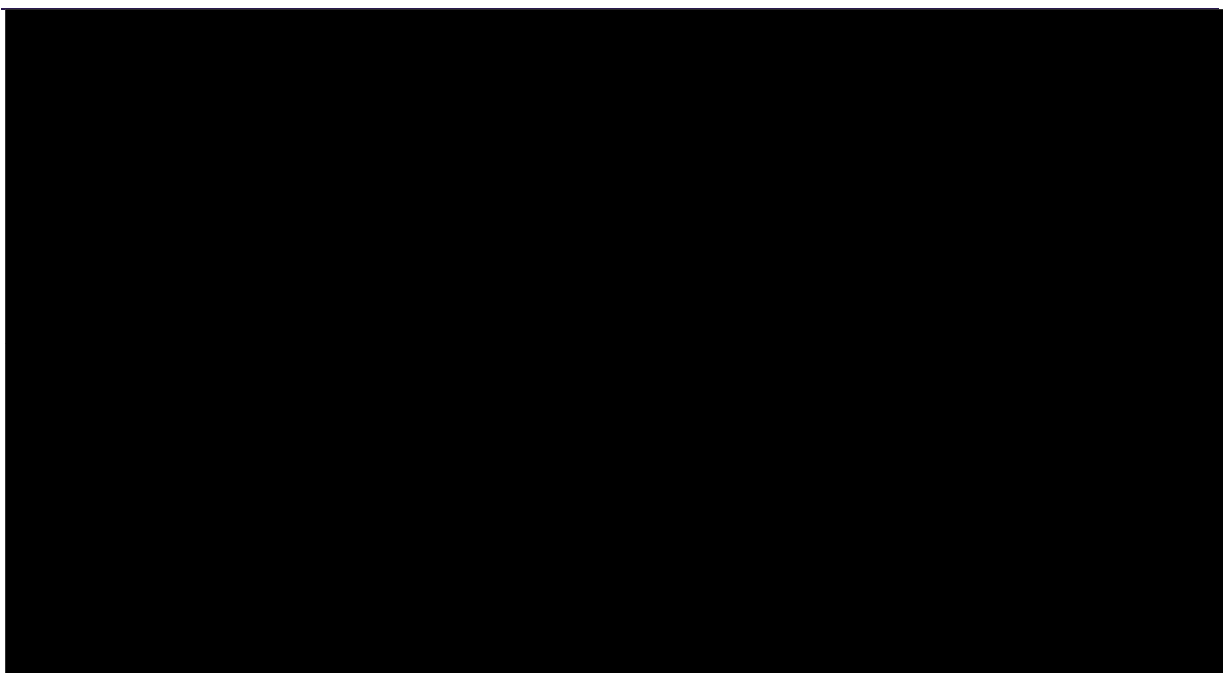
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)



7. Niezaspokojone potrzeby medyczne

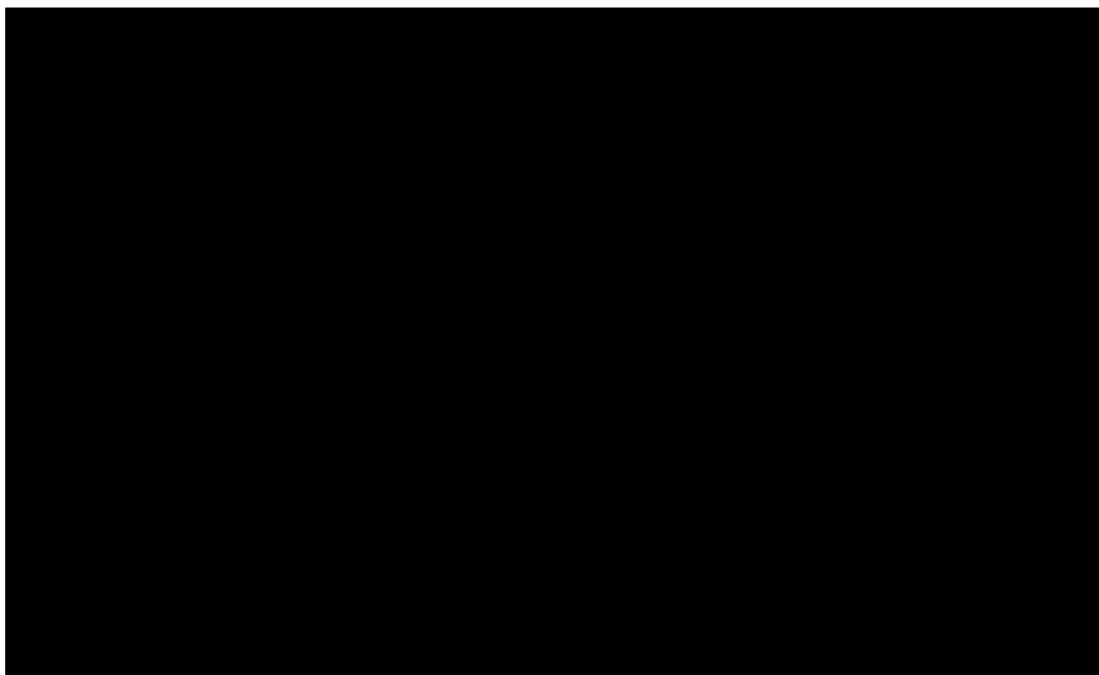
Długo działające analogi insuliny, do których należy oceniana insulina Gla-300, uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej ponad 20 lat temu. Obecnie LAA stanowią standard w leczeniu cukrzycy. Zarówno polskie, jak i międzynarodowe (ADA/EASD 2022 [25]) wytyczne praktyki klinicznej, u pacjentów rozpoczynających insulinoterapię, rekomendują zastosowanie przede wszystkim insuliny bazowej – NPH lub analogów długo- lub ultradługo działających. Co więcej LAA, w większości wytycznych, w tym wytycznych polskich (PTD 2023 [9], ADA/EASD 2022 [25], AACE/ACE [30]), wskazywane są jako preferowany rodzaj insuliny w stosunku do NPH, gdyż charakteryzują się udowodnionym wpływem na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii. Pomimo jasnych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej, w Polsce pacjenci z T2DM mają bardzo ograniczony dostęp do leczenia zgodnego z obowiązującymi standardami, w szczególności na początkowych etapach insulinoterapii. Problem z szeroką dostępnością LAA w Polsce, wynikający z bardzo ściśle określonych kryteriów refundacji, stanowi temat wielu debat eksperckich [45–47].

Aktualne cele leczenia kładą duży nacisk na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii, nawet kosztem wyższych poziomów glukozy [25].

Wyniki licznych badań pokazały, że nawet łagodne niedocukrzenie, często nieodczuwane, może mieć odległe negatywne skutki, prowadzące do przyspieszenia rozwoju powikłań cukrzycowych, w tym choroby sercowo-naczyniowej czy zgonu [48–50]. Epizody hipoglikemiczne mają negatywny wpływ na samopoczucie psychiczne pacjenta i powodują lęk przed kolejnymi epizodami niedocukrzeń. Strach przed hipoglikemią wiąże się z gorszą kontrolą metaboliczną i obniżeniem jakości życia oraz zwiększeniem poziomu stresu u diabetyków [51].

Zmniejszenie ryzyka występowania niedocukrzeń ma szczególnie istotne znaczenie na początkowych etapach leczenia insuliną, którego powodzenie może implikować późniejszą postawę pacjenta do tej formy terapii. Dlatego tak istotne jest, aby już w momencie rozpoczynania insulinoterapii pacjent miał zapewniony dostęp do LAA nowej generacji o zwiększonej koncentracji – jak Gla-300, z którymi związane jest mniejsze ryzyko hipoglikemii w porównaniu z aktualnie finansowaną insuliną NPH. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba medyczna w kontekście poszerzenia możliwości finansowania LAA zarówno ze strony lekarzy, jak i pacjentów.

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)



8. Definiowanie problemu decyzyjnego

8.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z T2DM, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji LAA (tj. poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) (Tabela 13).

Tabela 13.

Zestawienie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego w T2DM dla Gla-300 ze wskazaniem docelowym (wnioskowanym)

Aktualne wskazanie refundacyjne Gla-300 w T2DM	Docelowe wskazanie refundacyjne w T2DM
Cukrzyca typu 2 u dorosłych 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 typu 2 u dorosłych pacjentów

Uzasadnienie:

Aktualne kryteria refundacyjne Gla-300 w populacji pacjentów z T2DM są znacznie węższe w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Wśród pacjentów z T2DM, Gla-300 refundowana jest u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii [35]. Niemniej, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, insulina Gla-300 może być stosowana w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat [52]. Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne zalecają stosowanie LAA, w tym Gla-300, u pacjentów wymagających insulinoterapii – bez dodatkowych restrykcji – już od początkowych etapów leczenia insulinowego. Co więcej LAA wskazywane są jako insuliny preferowane w stosunku do NPH z uwagi na mniejsze ryzyko hipoglikemii [9, 25]. Aktualnie lekarze i pacjenci w Polsce są pozbawieni możliwości leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania terapeutycznego. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba poszerzenia aktualnie obowiązujących restrykcji refundacyjnych o całą populację dorosłych z T2DM wymagających zastosowania insulinoterapii bez konieczności spełnienia dodatkowych kryteriów.

8.2. Interwencja

Gla-300 (produkt Toujeo) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [52] – również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD i/lub insuliną posiłkową).

8.3. Komparatory

W populacji nieleczonej uprzednio insuliną (TN):

- NPH + OAD
- MIX (BIAsp, BILis, BIH) ± OAD

W populacji leczonej uprzednio insuliną (TE):

- NPH ± bolus ± OAD
- MIX (BIAsp, BILis, BIH) ± OAD

Uzasadnienie:

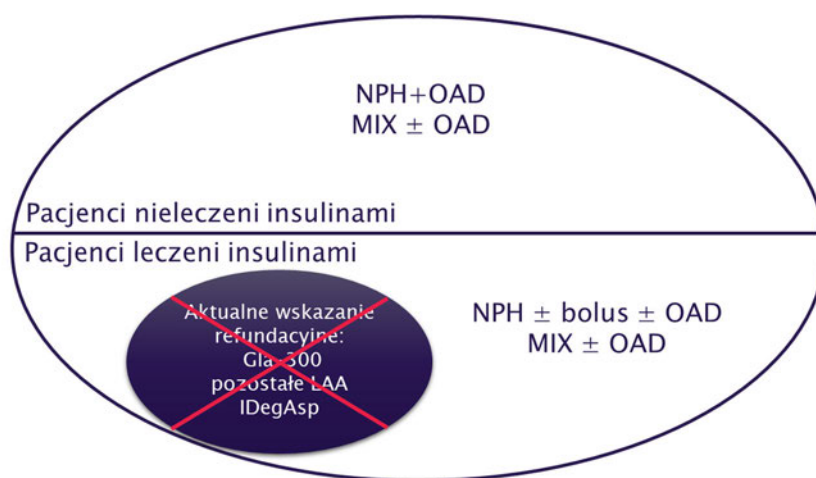
Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia aktualnie obowiązujących zapisów refundacyjnych dla Gla-300, dlatego jako komparatorów nie uwzględniono innych preparatów z grupy LAA, które aktualnie są finansowane w analogicznym wskazaniu jak Gla-300 tj. Gla-100, insulina detemir oraz mieszanka insuliny degludec z insuliną aspart (Rysunek 9).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej insulinoterapię u większości chorych rozpoczyna się od BI (LAA lub NPH), którą dodaje się do aktualnie przyjmowanych OAD i/lub agonistów GLP-1. U części chorych, u których wdrożenie insulinoterapii było zbyt długo odwlekane i występuje nasilona hiperglikemia leczenie można rozpoczynać od bardziej intensywnej terapii MIX. W Polsce pacjenci nieleczeni uprzednio insulinami mogą rozpoczynać terapię BI jedynie insuliną NPH. Z kolei w przypadku MIX – zarówno mieszankami analogowymi (BIAsp lub BILis), jak i mieszankami insuliny ludzkiej (BIH). Terapia BI w połączeniu z insuliną posiłkową 1x/d (model baza-plus) jest rzadziej stosowana już na tym etapie leczenia. Niekiedy może być stosowana w celu szybkiego uzyskania normoglikemii u pacjentów z bardzo wysoką hiperglikemią – niemniej u pacjentów rozpoczynających insulinoterapię jest to schemat zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej jedynie w szczególnych przypadkach. Zatem w populacji nieleczonej uprzednio insulinami jako komparatory w analizach HTA uwzględniono schematy: NPH + OAD oraz MIX ± OAD.

W populacji leczonej uprzednio insulinami, niespełniającej aktualnych kryteriów refundacyjnych, chorzy mogą być leczeni zintensyfikowaną terapią insulinową polegającą na dodaniu insuliny posiłkowej (od 1 do 3 iniekcji w zależności od zapotrzebowania) do aktualnie stosowanej BI. U części chorych intensyfikacja następować będzie poprzez zwiększenie dawkowania insuliny NPH lub zwiększenie częstości jej podania z 1x/d na 2x/d. W ramach powyższych schematów mogą być przyjmowane również wcześniej stosowane OAD, w szczególności MET. Zarówno wytyczne, jak również dane z aktualnej praktyki klinicznej wskazują na możliwość leczenia chorych gotowymi mieszankami insulinowymi podawanymi zwykle 2x/d, a u części chorych nawet do 3x/d.

██████████. Nie są to jednak schematy wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej (najpewniej z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność), natomiast biorąc pod uwagę, że MIX zawierają zarówno komponentę posiłkową oraz komponentę o pośrednim czasie działania (BI), to funkcjonalnie takie schematy odpowiadają intensywnej insulinoterapii schematami BI w połączeniu z insuliną posiłkową podawaną przed każdym głównym posiłkiem. Zatem w populacji leczonej uprzednio insuliniami, jako komparatory w analizach HTA uwzględniono schematy: NPH ± bolus ± OAD oraz MIX ± OAD.

Rysunek 9.
Interwencje stanowiące komparatory w ramach przedmiotowych analiz HTA



8.4. Punkty końcowe

- Zmiana HbA1c [%] względem wartości wyjściowych;
- Odsetek pacjentów z docelową wartością HbA1c <7% i ≤6,5%
- Zmiana FPG/FBG względem wartości wyjściowych;
- Zmiana masy ciała;
- Końcowa całkowita dobową dawkę insuliny;
- Satysfakcja z leczenia (kwestionariusz DTSQ);
- Jakość życia (kwestionariusze EQ-5D i HFS-II);
- Hipoglikemie (ogółem, ciężkie, nocne, 2. stopnia wg ADA);
- Zdarzenia niepożądane:
 - Ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania);
 - Zgon;
 - Reakcje w miejscu podania;
 - Nowotwory (określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane);
- Powikłania odległe cukrzycy.

Uzasadnienie:

Podstawową miarą skuteczności terapii w cukrzycy jest stopień wyrównania glikemii, tj. poziom glukozy we krwi lub w osoczu na czczo oraz poziom HbA1c osiągniany 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 wymaga intensyfikacji leczenia, poprzez modyfikację dawki, tak aby odpowiadała ona dobowemu zapotrzebowaniu pacjenta na insulinę. W związku z tym w analizie klinicznej ocenie poddana zostanie również końcowa dawka dobową insuliny.

Niezmiernie istotnym z punktu widzenia analizy klinicznej jest wpływ terapii na ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii, które stanowią 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 hipoglikemie powodują obniżenie 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. Chorzy na cukrzycę obciążeni są wyjściowo ryzykiem nadwagi lub otyłości, a dodatkowo sama insulinoterapia powoduje wzrost masy ciała, dlatego w ramach analizy klinicznej pod uwagę brany będzie również wpływ terapii na przyrost masy ciała.

Oprócz wymienionych podstawowych parametrów, które będą brane pod uwagę przy ocenie względnej skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 i komparatorów (porównanie bezpośrednie i pośrednie), uwzględnione zostaną dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności, w tym zmiana FPG/FBG, uzyskanie docelowych wartości HbA1c. W analizie bezpieczeństwa uwzględnione zostaną: AE ogółem (w tym ciężkie ogółem, prowadzące do utraty z badania lub zgonu) oraz reakcje w miejscu podania czy nowotwory (określone jako ciężkie zdarzenie niepożądane). Poszukiwane będą również punkty końcowe odnoszące się do efektu Gla-300 względem komparatorów w kontekście wystąpienia powikłań odległych (m.in. choroby sercowo-naczyniowej, stopy cukrzycowej, retinopatii cukrzycowej).

8.5. Metodyka badań

- Badania RCT porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku – badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Gla-100 + OAD lub Gla-100 ± bolus ± OAD), w których okres interwencji wynosił co najmniej 6 mies. (≥24 tyg.);

- Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD), w których przedstawiono porównanie interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami;
- Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki porównania ocenianej interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami.

Uzasadnienie:

W ramach analizy klinicznej, w pierwszej kolejności, poszukiwane będą dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, a więc badania randomizowane porównujące w sposób bezpośredni ocenianą interwencję Gla-300 z komparatorami. W przypadku braku takich badań, uwzględnione zostaną badania umożliwiające przeprowadzenie porównania w sposób pośredni z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Gla-300 oceniano w ramach szeroko zakrojonego programu badawczego EDITION [53–59], w którym schematy zawierające insulinę Gla-300 były bezpośrednio porównywane ze schematami opierającymi się na insulinie Gla-100 nie będącej komparatorem w przedmiotowych analizach HTA. Programem badawczym objęta została populacja dorosłych pacjentów z T2DM na różnych etapach insulinoterapii – zarówno nieleczonych uprzednio insulinami, jak i leczonych insulinoterapią prostą czy też złożoną. Na podstawie opublikowanych przeglądów systematycznych, wiadomo, że dostępne są liczne badania kliniczne w których Gla-100 porównywano z interwencjami stanowiącymi komparatory w ramach przedmiotowych analiz HTA [60, 61]. Na ich podstawie możliwe będzie przeprowadzenie porównań pośrednich przez wspólną grupę referencyjną (Gla-100) ze wszystkimi zdefiniowanymi komparatorami. Stąd w przypadku braku badań dla porównania bezpośredniego Gla-300 względem komparatorów, w dalszej kolejności poszukiwane będą badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną Gla-100 + OAD lub Gla-100 ± bolus ± OAD.

Ustalenie optymalnej dawki insuliny wymaga czasu, a efekty w odniesieniu do HbA1c uwidaczniają się dopiero po około 3 miesiącach leczenia. Z tego powodu do analizy kwalifikowane będą badania z co najmniej 24-tygodniowym okresem obserwacji, co pozwoli mieć pewność, że po tym okresie efekty leczenia danym schematem będą w pełni uwidocznione.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądy systematyczne, w których przedstawiono porównanie ocenianej interwencji z komparatorem.

9. Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych

9.1. Toujeo (poprzednio Optisulin)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające. Kod ATC: A10AE04 [52].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine 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 w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. W roztworze o pH 4 insulina glargine jest całkowicie rozpuszczalna. Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, co prowadzi do powstania precypitatu, z którego uwalniane są w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine.

W badaniach przeprowadzonych metodą klamry euglikemicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1 zaobserwowano, że po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej działanie zmniejszające stężenie cukru produktu leczniczego Toujeo było bardziej stabilne i przedłużone w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Bardziej stabilne uwalnianie insuliny glargine z precypitatu produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml jest związane ze zmniejszeniem objętości wstrzyknięcia o 2/3, czego wynikiem jest mniejsza powierzchnia precypitatu [52].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Klarowny, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań. Występujący w postaci:

- Toujeo SoloStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu;
- Toujeo DoubleStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [52].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat [52].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Toujeo jest insuliną bazalną przeznaczoną do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale najlepiej zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i (lub) szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Toujeo i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny [52].

Tabela 14.
Dawkowanie produktu leczniczego Toujeo [52]

	Dotychczasowe leczenie	Ilość jednostek insuliny glargine
Dawka początkowa i wstrzykiwacz	Wstrzykiwacz SoloStar, 1,5ml	450
	Wstrzykiwacz DoubleStar, 3ml	900

U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i (lub) szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi [52].

Rozpoczęcie leczenia

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt leczniczy Toujeo należy stosować raz na dobę wraz z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami. Wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Zalecana początkowa dawka dobową to 0,2 jednostki/kg mc. Następnie wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Produkt leczniczy Toujeo może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do stałego zmniejszania zapotrzebowania na insulinę.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek osłabionego procesu glukoneogenezy oraz w wyniku wolniejszego metabolizmu insuliny.

Dzieci i młodzież

Leczenie produktem leczniczym Toujeo można stosować u młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, na takich samych zasadach jak u dorosłych pacjentów. Przy zmianie insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo należy indywidualnie rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazalnej i doposiłkowej, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Toujeo u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne [52].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań [52].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

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

Produkt leczniczy Toujeo nie jest lekiem z wyboru do leczenia kwasicy ketonowej. W takich przypadkach należy podawać dożylnie krótko działającą (ang. regular) insulinę ludzką. W przypadku

niezadowolającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiper- lub hipoglikemii, należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykuje produkt leczniczy, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

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.

Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insuliny i może ulec zmianie

po zmianie schematu leczenia. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (pacjenci z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu – zagrożenie powikłaniami 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 sytuacjach, w których objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić. Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano istotną poprawę kontroli glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana z insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie inne leki wpływające na poziom glikemii.

W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie. Wydłużone działanie insuliny glargine może opóźnić ustąpienie hipoglikemii. Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej mogą wskazywać na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii. Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja początkowych objawów hipoglikemii mają podstawowe znaczenie

dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko hipoglikemii należą:

- 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 posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy,
- niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych wpływających na poziom glikemii.

Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo

Ponieważ insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie można ich stosować wymiennie, zamiana może spowodować konieczność zmiany dawki i może być przeprowadzona wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Zamiana pomiędzy innymi insulinami oraz produktem leczniczym Toujeo

Zamiana insuliny na inny typ lub markę i na produkt leczniczy Toujeo powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórcy), typu (krótko działająca, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawkowania.

Współistniejące choroby

Choroby współistniejące wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest zwiększenie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno nigdy całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

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.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Toujeo 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 produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

Zapobieganie błędom związanym ze stosowaniem insuliny

Zgłaszano przypadki błędnego stosowania leków w których inne insuliny, a szczególnie szybko działające insuliny, były przypadkowo podawane zamiast długo działających insuliny. Przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu leczniczego Toujeo i innych insuliny. W celu uniknięcia pomyłek w dawkowaniu i potencjalnego przedawkowania należy poinformować pacjenta, aby nigdy nie używał strzykawki do pobrania Toujeo (insulina glargine 300 jednostek/ml) ze wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar. Przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową sterylną igłę. Należy poinformować pacjenta, by nie używał igieł ponownie. Ponowne użycie igieł powoduje zwiększenie ryzyka ich zatkania, co może skutkować podaniem za małej dawki lub przedawkowaniem. Pacjenci powinni zawsze sprawdzić liczbę wybranych jednostek w okienku dawki wstrzykiwacza. Pacjenci niewidomi oraz pacjenci z zaburzeniami widzenia powinni zostać poinformowani, że należy uzyskać pomoc ze strony drugiej osoby, która ma dobry wzrok i jest przeszkolona w użyciu wstrzykiwacza do insuliny.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”[52].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Następujące działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo oraz w czasie obserwacji klinicznych podczas stosowania insuliny glargine 100 jednostek/ml. Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

niepożądanym podczas leczenia insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania [52].

Tabela 15.
Działania niepożądane produktu leczniczego Toujeo [52]

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 <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia					
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia Retinopatia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amyloidoza skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne					Bóle mięśniowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Odczyny w miejscu wstrzyknięcia		Obrzęki		

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis, Niemcy [52].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2000 [52].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Toujeo, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 roku jest refundowany w terapii dorosłych pacjentów z T2DM, leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% oraz T2DM u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) oraz w leczeniu chorych z cukrzycą typu I [35].

9.2. Insuliny ludzkie

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Nazwy handlowe, grupy farmakoterapeutyczne oraz kody ATC insuliny ludzkiej przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Kody grup farmaceutycznych insuliny ludzkiej [62–74]

Insulina	Średnio długo działające 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 insuliny ludzkiej:

- 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 glikogenezę i glikoneogenezę,
- zwiększa lipogenezę w wątrobie i tkance tłuszczowej, hamuje lipolizę,
- zwiększa wychwyty aminokwasów i syntezę białek,
- wzmacnia wychwyty potasu do komórek [62–74].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Postać farmaceutyczną poszczególnych insuliny przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17.
Postać farmaceutyczna insuliny ludzkiej

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
	Insuliny NPH

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Insuman Basal [62]	Jedna j.m. odpowiada 0,035 mg bezwodnej insuliny ludzkiej. Insuman Basal jest zawiesiną insuliny izofanowej. Po odtworzeniu, jednolicie mleczna zawiesina <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 [65]	<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 [67]	<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 [69]	<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 [71]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce
Insuliny RHI	
Actrapid [73]	<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 [64]	<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 OptiClick, • Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Polhumin R [68]	<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 [72]	<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 [65]	<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 [65]	<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 [66]	<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 [74]	<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 [63]	<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 [70]	<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 [62–74].

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 [62–74]. Sposób stosowania poszczególnych insulin przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18.
Sposób podania insulin ludzkich

Produkt leczniczy	Sposób podania
Insuliny NPH	
Insuman Basal [62]	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 podskórnym. 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 [65]	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 podskórnym 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 [67]	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 [69]	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 [71]	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 okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień.
Insuliny RHI	
Actrapid [73]	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 [64]	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 [68]	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 [72]	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 [65]	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 [65]	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 [66]	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

Produkt leczniczy	Sposób podania
Mixtard [74]	Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę 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 [63]	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 [70]	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 insuliny ludzkiej obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dodatkowo, przeciwwskazaniem do stosowania produktów leczniczych Humulin, Polhumin oraz Gensulin jest hipoglikemia [62–74].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla insuliny ludzkiej zostały przedstawione w Tabeli 19.

Tabela 19.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insuliny ludzkiej [62–74]

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 20.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania insuliny ludzkiej

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Insuliny NPH		
Insuman Basal [62]	Często	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wstrząs, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego (hipotonia, obrzęk naczyńioruchowy, 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 [65]	Często	Miejscowa reakcja
	Niezbyt często	Lipodystrofia

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Polhumin N [67]	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia
Insulatard [69]	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, retinopatia cukrzycowa, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
Gensulin N [71]	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia), zaburzenia refrakcji
	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
Insuliny RHI		
Actrapid [73]	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia), zaburzenia refrakcji, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, retinopatia cukrzycowa
Insuman Rapid [64]	Często	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wstrząs, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznaną	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
Polhumin R [68]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Gensulin R [72], Humulin R [65]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
Insuliny BHI		
Humulin M3 [65]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe
Polhumin Mix [66]	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
Mixtard [74]	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia), retinopatia cukrzycowa, lipodystrofia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, zaburzenia refrakcji

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Insuman Comb [63]	Często	Obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wstrząs, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznaną	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
Gensulin M [70]	Często	Miejscowa reakcja
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Bardzo rzadko	Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe

STATUS REJESTRACYJNY

W Tabeli 21 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty insuliny ludzkiej wraz z podmiotem odpowiedzialnym.

Tabela 21.
Status rejestracyjny insuliny ludzkiej [62–74]

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
Polhumini 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
Polhumini 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
Polhumini Mix	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna	15 marca 2004	15 lipca 2014
Mixtard	Novo Nordisk A/S	7 października 2002	18 września 2007

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Insuman Comb 25	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21 luty 1997	21 luty 2007
Gensulin M30	BIOTON S.A.	29 grudnia 2000	17 listopada 2009

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 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 [35].

9.3. Analogi insuliny

9.3.1. Szybkodziałające analogi insuliny (RAA)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi do wstrzykiwań, szybkodziałające [75–81].

Tabela 22.
Kody grup farmaceutycznych szybkodziałających analogów insuliny [75–81]

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 insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, dzięki wychwytowi glukozy w następstwie wiązania się insuliny z jej receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych z jednoczesnym hamowaniem uwalniania glukozy z wątroby [75–81].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Postać farmaceutyczną poszczególnych insuliny przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23.
Postać farmaceutyczna insuliny RAA

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Insulina aspart	
Insulin aspart Sanofi [75]	<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 fiołka zawiera 10 ml, co odpowiada 1000 jednostkom insuliny aspart. Każda fiołka 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 [76]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. 1 fiołka 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 [77]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. 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 fiołka 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 [78]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Każda fiołka 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 [79]	<ul style="list-style-type: none"> • 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Każda fiołka 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 [80]	<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 napelniony 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 napelniony 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 [81]	<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 napelniony 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 napelniony 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 [75–81]. Insuliny aspart wskazane są w wieku ≥ 1 roku życia [75–77], natomiast insulina glulizynowa u pacjentów w wieku ≥ 6 lat [78].

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 długo działającą [75–81]. 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 [75–77]. Sposób stosowania poszczególnych insuliny przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24.
Sposób podawania RAA [75–81]

Insulina	Sposób podania
Insulina aspart [75–77]	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

Insulina	Sposób podania
	bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby insulina aspart może być podawana wkrótce po posiłku.
Insulina glulizynowa [78]	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 [79–81]	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 [75–77]
- insulina glulizynowa:
 - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - hipoglikemia [78].
- insulina lispro:
 - nadwrażliwość na insulinę lispro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - hipoglikemia [79–81].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla insuliny RAA zostały przedstawione w Tabeli 25.

Tabela 25.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insuliny RAA

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Insulina aspart [75–77]	
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 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 przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
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.
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 powstania 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.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII) (dot. produktu Fiasp)	<p>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.</p> <p><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.</p>
Insulina glulizynowa [78]	
Identyfikowalność	<p>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.</p>
Miejsce podania	<p>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 leków przeciwcukrzycowych.</p>
Hiperglikemia	<p>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.</p>
Hipoglikemia	<p>Ponieważ czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insuliny, może się on zmienić w razie zmiany schematu leczenia. Do stanów, które mogą zmniejszać lub osłabiać wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii, należy długotrwała cukrzyca, intensywna 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 wzmoczony 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 insuliny ludzkiej. Nieleczona hipoglikemia lub hiperglikemia może spowodować utratę świadomości, śpiączkę lub zgon. Zapotrzebowanie na insulinę może ulegać zmianie podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.</p>
Błędy w stosowaniu insuliny	<p>Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny długo działających, 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 insuliny.</p>
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apidra z pioglitazonem	<p>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.</p>
Insulina lispro [79–81]	
Identyfikowalność	<p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p>
Miejsce wstrzyknięcia	<p>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 leków przeciwcukrzycowych.</p>

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
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 insuliny każdy pacjent przyjmujący również insulinę podstawową (bazalną) musi zoptymalizować dawkowanie obu insuliny, aby uzyskać wyrównanie stężenia glukozy przez całą dobę, zwłaszcza w nocy lub na czczo.
Hipoglikemia lub hiperglikemia	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. 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.
Jednoczesne stosowanie produktu Insulin lispro 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 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.
Unikanie błędów w leczeniu podczas stosowania produktu Insulin lispro	Pacjentów należy pouczyć, aby przed każdym wstrzyknięciem zawsze sprawdzali etykietę insuliny, w celu uniknięcia przypadkowego pomylenia produktu Insulin lispro Sanofi z innymi insulinami.
Fiolka	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.
Zapotrzebowanie na insulinę lub modyfikacja dawki	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.

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).

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Tabela 26.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania RAA

Produkt leczniczy	Częstość	Działania niepożądane
Insulina aspart [75–77]		
Insulina aspart Sanofi, NovoRapid	Bardzo często	Hipogl kemia
	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 nieznaną	Amyloidoza skórna
Fiasp	Bardzo często	Hipogl kemia
	Często	Objawy alergii skórnej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu
	Niezbyt często	Nadwrażliwość, lipodystrofia
	Częstość nieznaną	Reakcja anafilaktyczna, amyloidoza skórna
Insulina glulizynowa [78]		
Apidra	Bardzo często	Hipogl kemia
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i miejscowe reakcje nadwrażliwości
	Niezbyt często	Ogólne reakcje nadwrażliwości
	Rzadko	Lipodystrofia
	Częstość nieznaną	Hiperglikemia (potencjalnie prowadząca do kwasicy ketonowej)
Insulina lispro [79–81]		
Insulina lispro Sanofi, Liprolog, Humalog	Często	Miejscowa reakcja alergiczna
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Rzadko	Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna
	Częstość nieznaną	Amyloidoza skórna ^a

a) Wskazane wyłącznie w przypadku produktu leczniczego Liprolog

STATUS REJESTRACYJNY

W Tabeli 27 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty RAA wraz z informacją na temat podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 27.
Status rejestracyjny szybko działających analogów insuliny [75–81]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenie
Insulina 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	-

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenie
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 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku produkty lecznicze: Insulin aspart Sanofi, NovoRapid, NovoRapid Penfill, Apidra, 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 [35].

9.3.2. Długo działające analogi insuliny (LAA)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

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

- Insulina glargine: A10AE04
- Insulina detemir: A10AE05
- Insulina degludec: A10AE06 [82–85].

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 [82–85].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Wszystkie insuliny długo działające charakteryzuje przejrzysty i bezbarwny roztwór do wstrzykiwań [82–85]. Postać farmaceutyczną insuliny LAA przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28.
Postać farmaceutyczna insuliny LAA

Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna
Insulina glargine	
Lantus [82]	<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 [83]	<ul style="list-style-type: none">• 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Insulina detemir	
Levemir [84]	<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 [85]	<ul style="list-style-type: none">• Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch).• Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym 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 [82] oraz Abasaglar [83]);
- > 1 roku życia (produkty lecznicze Levemir [84] oraz Tresiba [85]).

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 [82–85].

Produkty podaje się podskórnie. Nie należy podawać ich dożylnie, gdyż przedłużone działanie tych insuliny 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 [82–85].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [82–85].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania LAA [82–85]

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 działającej, 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 30.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania insuliny LAA

Insulina	Częstość	Działania niepożądane
Insulina glargine [82, 83]	Bardzo często	Hipoglikemia
	Często	Lipohypertrofia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Lipodystrofia
	Rzadko	Reakcje alergiczne, zaburzenia widzenia, retinopatia, obrzęki
	Bardzo rzadko	Zaburzenia smaku, bóle mięśniowe
	Częstość nieznana	Amyloidoza skórna
Insulina detemir [84]	Bardzo często	Hipoglikemia
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Zaburzenia refrakcji, retinopatia, lipodystrofia, obrzęk
	Rzadko	Neuropatia obwodowa
	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Częstość nieznana	Amyloidoza skórna
Insulina degludec [85]	Bardzo często	Hipoglikemia
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Lipodystrofia, obrzęk obwodowy
	Rzadko	Nadwrażliwość, pokrzywka
	Częstość nieznana	Amyloidoza skórna

STATUS REJESTRACYJNY

W Tabeli 31 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty LAA wraz z informacją na temat podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 31.
Status rejestracyjny LAA [82–85]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenie
Lantus	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	09.06.2000	17.02.2015
Abasaglar	Eli Lilly Nederland B.V.	09.09.2014	25.07.2019
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 20 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku produkty lecznicze: Lantus, Abasaglar, Levemir 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, Levemir u młodzieży i dzieci w wieku ≥ 2 lat, a Lantus i Abasaglar u młodzieży i dzieci w wieku ≥ 6 lat oraz od 2. do 6. roku życia w określonych przypadkach [35].

9.3.3. Mieszanki analogowe

9.3.3.1. 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 [86].

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 [86].

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 [86].

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 [86].

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 32.
Zalecenia dotyczące stosowania dawki NovoMix 30 [86]

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 określane 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 [86].

Szczególne grupy pacjentów:

Tabela 33.
Dawkowanie insuliny biaspart w szczególnych grupach pacjentów [86]

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.
<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 dwufazowej. 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 34.
Sposób podawania insuliny biaspart [86]

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 podskórnice.</p> <p>NovoMix 30 podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo lub okolice brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladkową lub okolice 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 ty ko podskórnice.</p> <p>NovoMix 50 podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo lub okolice brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladkową lub okolice 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 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	<p>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.</p>	<p>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.</p>
Podawanie za pomocą wstrzykiwacza Penfil	<p>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.</p>	<p>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.</p>

PRZECIWWSKAZANIA

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

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [86].

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 [86].

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 [86]).

Tabela 35.
Działania niepożądane wynikające ze stosowania produktu NovoMix 30 i 50 [86].

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 skóra
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 [86].

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 [86].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku produkty lecznicze Novomix30 Penfill i Novomix50 Penfill są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy [35].

9.3.3.2. 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 [87, 88].

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 [87, 88].

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 Mix50 składa się w 30% z roztworu insuliny lispro i w 70% z zawiesiny protaminowej insuliny lispro. Humalog Mix25 jest białą jałową zawiesiną [87];
- 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 [88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leki Humalog Mix25 i Humalog Mix50 są wskazane u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy [87, 88].

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 naczynia krwionośnego. 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 [87, 88].

PRZECIWWSKAZANIA

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

- nadwrażliwość na insulinę lispro lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- hipoglikemia [87, 88].

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 (krótko działająca, 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 krótko działającej.

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, spłyconie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

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 [87, 88].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku produkty lecznicze Humalog Mix25 i Humalog Mix50 są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) w leczeniu cukrzycy [35].

9.4. OAD i inne nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe

Tabela 36.
Charakterystyka OAD i innych nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce (podmiot odpowiedzialny) / Status rejestracyjny
MET [89–110]				
Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem insuliny biguanidy; kod ATC: A10BA02				
<ul style="list-style-type: none"> Leczenie T2DM, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą przestrzegania diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi 	<p>MET jest biguanidem o działaniu przeciwhiperglykemicznym, zmniejszającym zarówno podstawowe i poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Preparat nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie powoduje hipoglikemii.</p> <p>Trzy prawdopodobne mechanizmy działania to: zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy, w mięśniach, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów na insulinę i poprawę obwodowego obierania glukozy i jej zużycia oraz opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.</p> <p>MET pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntezę glikogenu oraz zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników błonowych glukozy.</p>	<p>Dawka początkowa wynosi zwykle: 500 lub 850 mg metforminy chlorowodoru, BID lub TID w trakcie lub po posiłkach.</p> <p>Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 3 g na dobę, przyjmowana TID.</p>	<p>Bardzo często: zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu (zwykle na początku leczenia i ustępują samoistnie, należy powolnie zwiększać dawkę leku)</p> <p>Często: zmniejszenie/niedobór witaminy B12, zaburzenia smaku</p>	<ul style="list-style-type: none"> Metformax 1000 (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) / 29.05.2007 r. Metformax 850 (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) / 29.10.1999 r. Metformax 500 (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) / 16.02.1983 r. Metformax SR 1000, 750 (Teva B.V.) / 28.05.2019 r. Metformax SR 500 (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) / 30.06.2008 r. Glucophage XR (Merck Santé s.a.s) / 17.05.2006 r. Formetic (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA) / 05.11.2007 r. Siofor 1000 (Berlin-Chemie AG) / 29.04.2005 r. Siofor 850, 500 (Berlin-Chemie AG) / 19.11.1999 r. Siofor XR 500, 750, 1000 (Berlin-Chemie AG) / bd (bezterminowy) Etform (Sandoz GmbH) / 9.11.2017 r. Etform 500, 850 (Sandoz GmbH) / 9.04.2009 r. Etform SR (Sandoz GmbH) / bd (bezterminowy) Metformin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals AB) / 29.04.2009 r.

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce (podmiot odpowiedzialny) / Status rejestracyjny
<p style="text-align: center;">Akarboza [111, 112] Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory α-glukozydaz; kod ATC: A10BF01</p>				
<ul style="list-style-type: none"> T2DM (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne 	<p>Działanie związane jest z hamowaniem enzymów jelitowych (α-glukozydaz) biorących udział w procesie trawienia węglowodanów: disacharydów, oligosacharydów i polisacharydów. Prowadzi to do zależnego od dawki opóźnienia trawienia tych węglowodanów. Opóźnia i zmniejsza poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi.</p>	<p>Należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta (szczegółowe informacje zamieszczono w odpowiednich ChPL [111, 112])</p>	<p>Bardzo często: wzdęcia</p> <p>Często: biegunka, bóle żołądkowo-jelitowe i w dole brzucha</p>	<ul style="list-style-type: none"> Glucophage 1000 (Merck Sante s.a.s.) / 02.07.2009 r. Glucophage 850, 500 (Merck Sante s.a.s.) / 09.06.2010 r. Avamina (Bioton S.A.) / 08.02.2010 r. Avamina SR (Bioton S.A.) / 04.03.2019 r. Symformin XR (Symphar Sp. z o.o.) / 19.04.2016 r. Metcrean (Synoptis Pharma Sp. z o.o.) / 27.09.2019 r. Metcrean XR (Synoptis Pharma Sp. z o.o.) / 15.10.2019 r. Diabufor XR (Farmak International Sp. z o.o.) / 26.05.2021 r. Zenofor SR (Zentiva, k.s.) / 07.05.2021 r. Glucobay 50, 100 (Bayer AG) / 28.06.1999 r. Adeksa (Polfarmex S.A.) / 28.07.2011 r.

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce (podmiot odpowiedzialny) / Status rejestracyjny
<p>Leki z grupy SU (gliklazyd [113–122], glimepiryd [123–127], glipizyd [128]) Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, pochodne mocznika; kod ATC: A10BB09</p>				
<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z cukrzycą insulinoniezależną (T2DM), u których leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi 	<p>Zmniejsza stężenie glukozy we krwi pobudzając wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Poza działaniem na metabolizm, wpływają również na naczynia krwionośne</p>	<p>Należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka dobową wynosi 30–120 mg p.o. jednorazowo w porze śniadania.</p>	<p>Hipoglikemia zwłaszcza przy nieregularnym spożywaniu posiłków przez pacjenta. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diabrezide (L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.) / 09.06.1995 r. Diaprel MR (Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.) / 04.10.19999 r. Gliclada (Krka, d.d., Novo mesto) / 17.03.2016 r. (90 mg); 18.03.2013 r. (60 mg); 21.05.2008 r. (30 mg) Diazidan (Bausch Health Ireland Limited) / 21.12.2002 r. Oziclide MR (Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.) / 17.06.2015 r. Clazicon (Synoptis Pharma Sp. z o.o.) / 17.03.2016 r. Symazide MR 60 (Symphar Sp. z o.o.) / 20.01.2016 r. Symazide MR 30 (Symphar Sp. z o.o.) / 02.09.2016 r. Gl kuron (Orion Corporation) / 08.01.2016 r. Salson (Sandoz GmbH) / 22.03.2016 r. Diagen (Mylan Ireland Limited) / 29.06.2010 r (30 mg); 30.03.2015 r (60 mg) GlimeHexal 1, 2, 3, 4, 6 (Sandoz GmbH) / 11.08.2005 r. Diaril (Biofarm Sp. z o.o.) / 10.01.2006 r. Symglic (Symphar Sp. z o.o.) / 13.02.2006 r. Amaryl 1, 2, 3, 4 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) / 15.12.1997 r. Gl betic 1, 2, 3, 4 (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.) / 20.04.2004 r. Glipizide BP (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena) / 30.09.1998 r.

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce (podmiot odpowiedzialny) / Status rejestracyjny
Inhibitory SGLT-2 (kanagliflozyna [129], dapagliflozyna [130], empagliflozyna [131]) Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny; kod ATC: A10BK02				
<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z niewystarczającą kontrolą T2DM jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne 	<p>Transporter SGLT2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączanej glukozy ze światła kanal ków. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Inhibitory SGLT2, zmniejszają reabsorpcję przesączanej glukozy oraz zmniejszają próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z T2DM zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Dodatkowo działają poprzez zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi i zwiększenie wydatku energetycznego, a w następstwie – zmniejszenie masy ciała.</p>	<p>Dawka początkowa: 100 mg QD</p> <p>Zwiększanie dawki dostosowywane jest do czynności nerek (ocenianej na podstawie oszacowanego wskaźnika kłębuszkowego eGFR). Szczegółowe informacje zamieszczono w odpowiednich ChPL [129–131].</p>	<p>Bardzo często: kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub SU</p> <p>Często: zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia, zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu), zaparcie, pragnienie, nudności, wielomocz lub częstomocz, Dyslipidemia, zwiększony hematokryt</p>	<ul style="list-style-type: none"> Invokana (Janssen-Cilag International N.V.) / 15.11.2013 r. Forxiga (AstraZeneca AB) / 12.11.2012 r. Jardiance (Boehringer Ingelheim International GmbH) / 22.05.2014 r.
Leki z grupy GLP-1 (dulaglutyd [132], semaglutyd [133]) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny; kod ATC: A10BJ05				
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 10 lat z niedostatecznie kontrolowaną T2DM jako uzupełnienie diety i ćwiczeń: <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, gdy stosowanie MET uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań; w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy MET w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie MET nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii 	<p>Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1), w przypadku zwiększonego stężenia glukozy działa poprzez zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenyzylnomonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dodatkowo, hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z T2DM. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Leki z grupy GLP-1 hamują także tempo opróżniania żołądka.</p>	<p><u>Dawkowanie na przykładzie dulaglutylu:</u></p> <p>W monoterapii: zalecana dawka wynosi 0,75 mg 1x/tydzień.</p> <p>W leczeniu uzupełniającym: zalecana dawka wynosi 1,5 mg 1x/tydzień.</p> <p>W razie potrzeby:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawkę 1,5 mg można zwiększyć po ≥ 4 tyg. do 3 mg 1x/tydzień; dawkę 3 mg można zwiększyć po ≥ 4 tyg. do 4,5 mg 1x/tydzień. <p>Maksymalna dawka:</p>	<p>Bardzo często: hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, MET lub MET i glimepirydem); nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha</p> <p>Często: hipoglikemia (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z MET i pioglitazonem; osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie się; zmęczenie; tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, pow klania</p>	<ul style="list-style-type: none"> Trulicity (Eli Lilly Nederland B.V.) / 21.11.2014 r. Ozempic (Novo Nordisk A/S) / 08.02.2018 r.

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce (podmiot odpowiedzialny) / Status rejestracyjny
		4,5 mg 1x/tydzień	wynikające z retinopatii cukrzycowej (semaglutyd), kamica żółciowa (semaglutyd), zwiększona aktywność lipazy (semaglutyd), zwiększona aktywność amylazy (semaglutyd), zmniejszenie masy ciała (semaglutyd)	
Leki z grupy DPP-4 (sitagliptyna [134–144], sitagliptyna+MET [145–153], wildagliptyna [154–159]) Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4); kod ATC: A10BH01				
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ w monoterapii: pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji ○ w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z: MET w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie MET nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; pochodną SU w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej SU nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; ○ w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z: pochodną SU i MET w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, agonistą receptora PPARγ i MET, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest 	<p>Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) pośredniczą w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn, które są uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennej uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki.</p>	100 mg QD	Często: hipoglikemia, ból głowy	<ul style="list-style-type: none"> • Januvia (Merck Sharp and Dohme B.V.) / 21.03.2007 r. • Jazeta (Zentiva, k.s.) / bd ważność pozwolenia 13.04.2027 • Juzina (Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.) / 28.06.2021 r. • Lonamo (Egis Pharmaceuticals PLC) / 16.05.2022 r. • Maysiglu (Krka, d.d., Novo mesto) / 28.05.2020 r. • Sigletic (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.) / 21.02.2020 r. • Simlerid (Sandoz GmbH) / 20.04.2021 r. • Sitagliptin Adamed (Adamed Pharma S.A.) / 30.12.2019 r. • Sitagliptin BIOTON (Bioton S.A.) / bd ważność pozwolenia 13.06.2027 • Sitagliptin STADA (STADA Arzneimittel AG) / 27.04.2022 r. • Sitagliptin SUN (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) / 09.12.2021 r. • Symglicptin (Symphar Sp. z o.o.) / bd ważność pozwolenia 21.03.2027 r. • Depepsit Met (Adamed Pharma S.A.) / bd ważność pozwolenia 20.07.2027 r. • Eprocliv (Sandoz GmbH) / 19.04.2021 r. • Jamesi (Zentiva, k.s.) / bd ważność pozwolenia 19.05.2027 r. • Janumet (Merck Sharp & Dohme B.V.) /

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce (podmiot odpowiedzialny) / Status rejestracyjny
<p>wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z MET lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. 				<p>16.07.2008 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juzimette (Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.) / 15.02.2022 r. • Maymetsi (Krka, d.d., Novo mesto) / 22.04.2021 r. • Metformax Combi (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) / bd ważność pozwolenia 12.05.2027 r. • Metformax SR Combi (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) / bd ważność pozwolenia 11.07.2027 r. • Metsigletic (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.) / bd ważność pozwolenia 31.03.2026 • Anvildis (Vipharm S.A.) / bd ważność pozwolenia 27.09.2026 r. • Galvus (Novartis Europharm Limited) / 26.09.2007 r. • Gliptivil (Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.) / 29.07.2022 r. • Glypvilo (Krka, d.d., Novo mesto) / 25.05.2018 r. • Kw katon (STADA Arzneimittel AG) / bd ważność pozwolenia 29.06.2026 r. • Viglita (Zentiva, k.s.) / 19.04.2019 r.

10. 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. Kawaler K, Chrobak A, Urbańska S, Pańtak P, Gad B. (2023) Analiza wpływu na budżet. Toujeo® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300). HTA Consulting.
8. Sieradzki J. Cukrzyca. Tom I. Gdańsk 2006.
9. Czupryniak L. (2023) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Current Topics in Diabetes 3(1):1–140.
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. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. (2000) Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 23(5):644–649.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Toujeo (insulina glargine, 300 U/ml). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pl.pdf (15.7.2022).
22. Czupryniak L, Dzida G, Gumprecht J, Jarosz-Chobot P, Klupa T, Szelachowska M, Wolnik B, Syta A. (2017) Clinical value of glargine 300 U/mL based on randomized trials and routine medical practice. Clinical Diabetology 5(6):203–207.

23. Weinstock R, Nathan D, Mulder J. (2022) UpToDate, General principles of insulin therapy in diabetes mellitus, cytowane za Neumiller JJ. Insulin Update: New and Emerging Insulins. Available at: https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/1-neumiller-insulin_update_-_ada_clinical_conference_2018.pdf (dostęp 27.04.2020).
24. American Diabetes Association. (2023) 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Dia Care* 46(Supplement 1):S140–S157.
25. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 45(11):2753–2786.
26. 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* (13):619–634.
27. (2022) Recommendations | Type 2 diabetes in adults: management | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (15.7.2022).
28. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2018) Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 42(Suppl 1):S1–S325.
29. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, Chandrasekaran S, DeFronzo RA, Einhorn D, Galindo RJ, Gardner TW, Garg R, Garvey WT, Hirsch IB, Hurley DL, i in. (2022) American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocrine Practice* 28(10):923–1049.
30. 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.
31. (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> (17.11.2022).
32. (2018) SIGN type 2 diabetes guideline. SIGN Dostęp: <https://www.guidelines.co.uk/diabetes/sign-type-2-diabetes-guideline/453869.article> (14.6.2021).
33. (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-care-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> (14.6.2021).
34. 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*.
35. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (21.2.2023).
36. NICE. (2015) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm65/resources/type-2-diabetes-mellitus-in-adults-highstrength-insulin-glargine-300-unitsml-toujeo-pdf-1502681106901957> (15.7.2022).
37. SMC. (2015) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1860/insulin_glargine__toujeo_solostar__abbreviated_final_july_2015_for_website.pdf (15.7.2022).
38. PBAC. (2015) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/insulin-glargine-psd-july-2015.pdf> (15.7.2022).
39. HAS. (2018) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Toujeo i Lantus (insulina glargine). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16883_LANTUS_TOUJEO_PIS_RI_AVIS2_CT16883.pdf (15.7.2022).
40. HAS. (2020) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/toujeo_10062020_summary_ct18415.pdf (15.7.2022).

41. CADTH. (2006) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulina glargine). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf (15.7.2022).
42. 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.
43. (2019) NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/5608>.
44. (2021) Patient Diary Study - Diabetologia. IQVIA (dane od Zamawiającego, poufne).
45. (2016) Dlaczego polscy chorzy nie korzystają z insuliny długodziałających. *Świat Lekarza* Dostęp: <https://swiatlekarza.pl/dlaczego-polscy-chorzy-nie-korzystaja-z-insuliny-dlugodzialajacych/> (10.11.2022).
46. (2017) Późny dostęp do insuliny długodziałających. *Medycyna Praktyczna* Dostęp: <https://www.mp.pl/cukrzyca/aktualnosci/165165.pozny-dostep-do-insuliny-dlugodzialajacych> (10.11.2022).
47. (2022) Wrześniowa lista refundacyjna: będą duże zmiany dla pacjentów z cukrzycą. Komentarz ekspertów klinicznych. *Puls Medycyny* Dostęp: <https://pulsmedycyny.pl/wrzesniowa-lista-refundacyjna-beda-duze-zmiany-dla-pacjentow-z-cukrzyca-1157606> (18.11.2022).
48. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. (2015) Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care* 38(2):316–322.
49. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE de, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S. (2010) Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med* 363(15):1410–1418.
50. Yun J-S, Park Y-M, Han K, Cha S-A, Ahn Y-B, Ko S-H. (2019) Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 18(1):103.
51. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliatoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Giorda CB, Fornengo R, Nada E, Ozzello A, Sciangula L, i in. (2019) Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29(7):736–743.
52. European Medicines Agency. (2022) Toujeo, INN- insulin glargine- charakterystyka produktu leczniczego. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pl.pdf.
53. Ji L, Kang ES, Dong X, Li L, Yuan G, Shang S, Niemoeller E, EDITION AP trial investigators. (2020) Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in Asia Pacific insulin-naïve people with type 2 diabetes: The EDITION AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 22(4):612–621.
54. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Wardecki M, Goyeau H, Home PD. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes & Metabolism* 43(4):351–358.
55. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. (2015) Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(12):1142–1149.
56. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2016) New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 18(4):366–374.
57. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 37(10):2755–2762.
58. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 37(12):3235–3243.
59. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, Home PD. (2015) One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(9):835–842.
60. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, Małecki MT. (2015) Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 52(4):649–662.

61. (2014) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf (18.11.2022).
62. 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).
63. 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).
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Rapid (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Insuman.pdf (13.5.2021).
65. 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.
66. 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).
67. 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).
68. 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).
69. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard (NPH). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Insulatard_Penfill_zaw_do_wstrzy_100jm_ml.pdf (13.5.2021).
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin M (BHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/GensulinM30_30_70_zawiesina_100mjml_fiolka.pdf (13.5.2021).
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin N (NPH). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/GensulinN_zawiesina_fiolka_100mjml.pdf (13.5.2021).
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin R (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/GensulinR_roztw_fiolka_100mjml.pdf (13.5.2021).
73. Charakterystyka Poduktu Leczniczego Actrapid (RHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Actrapid_Penfill_roz_do_wstrzy_100jm_ml.pdf (13.5.2021).
74. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mixtard (BHI). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Mixtard.pdf (13.5.2021).
75. 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).
76. 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).
77. 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).
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apidra (insulina glulizynowa). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apidra_roz_do_wstrz_100jm_ml.pdf (12.5.2021).
79. 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).
80. 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).
81. 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).
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus (Insulina glargine). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lantus> (12.5.2021).
83. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abasaglar (Insulina glargine). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abasaglar-previously-abasria> (12.5.2021).
84. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir (Insulina detemir). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/levemir> (12.5.2021).

85.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba (Insulina degludec).	Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tresiba (12.5.2021).
86.	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).
87.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humalog Mix25 (insulina bilispro).	Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/HumalogMix25_zawiesina_100jmml.pdf (11.5.2021).
88.	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).
89.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax 1000 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
90.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax 850 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
91.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax 500 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
92.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax SR 750, 1000 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
93.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax SR 500 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
94.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucophage XR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
95.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
96.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Siofor 1000 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
97.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Siofor 850, 500 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
98.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Siofor XR 500, 750, 1000 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
99.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etfom, 500, 850 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
100.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etfom SR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
101.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformin Bluefish (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
102.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucophage 1000 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
103.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucophage 850, 500 (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
104.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avamina (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
105.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avamina SR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
106.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symformin XR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
107.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metcrean (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
108.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metcrean XR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
109.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diabufor XR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
110.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zenofor SR (metformina).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
111.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucobay 50,100 (akarboza).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).
112.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adexa (akarboza).	Dostęp: https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).

113.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Diabrezide		(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
114.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Diaprel	MR	(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
115.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Gliclada		(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
116.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Diazidan		(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
117.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Oziclide	MR	(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
118.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Clazicon		(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
119.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Symazide	MR	30, 60 (gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
120.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Glikuron		(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
121.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Salson		(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
122.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Diagen	30, 60	(gliklazyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
123.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	GlimeHexal	1, 2, 3, 4, 6	(glimepiryd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
124.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Diaril		(glimepiryd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
125.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Symglic		(glimepiryd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
126.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Amaryl		(glimepiryd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
127.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Glibetic		(glimepiryd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
128.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Glipizide	BP	(glipizyd).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
129.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Invokana		(kanagliflozyna).	Dostęp:
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).						
130.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Forxiga		(dapagliflozyna).	Dostęp:
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).						
131.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Jardiance		(empagliflozyna).	Dostęp:
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).						
132.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Trulicity		(dulaglutyd).	Dostęp:
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).						
133.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Ozempic		(semaglutyd).	Dostęp:
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).						
134.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Januvia		(sitagliptyna).	Dostęp:
	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).						
135.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Jazeta		(sitagliptyna).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
136.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Juzina		(sitagliptyna).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
137.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Lonamo		(sitagliptyna).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						
138.	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Maysiglu		(sitagliptyna).	Dostęp:
	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).						

139.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Sigletic	(sitagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
140.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Simlerid	(sitagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
141.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Sitagliptin	Bioton (sitagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
142.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Sitagliptin	STADA (sitagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
143.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Sitagliptin	SUN (sitagliptyna).	Dostęp:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sitagliptin-sun-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).					
144.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Symglicin	(sitagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
145.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Depepsit	Met (sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
146.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Eprocliv	(sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
147.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Jamesi	(sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
148.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Janumet	(sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).					
149.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Juzimette	(sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
150.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Maymetsi	(sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).					
151.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Metformax	SR Combi (sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
152.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Metformax	Combi (sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).					
153.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Metsigletic	(sitagliptyna+MET).	Dostęp:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).					
154.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Anvildis	(wildagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
155.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Galvus	(wildagliptyna).	Dostęp:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_pl.pdf (5.5.2023).					
156.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Gliptivil	(wildagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
157.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Glypvilo	(wildagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
158.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Kwikaton	(wildagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					
159.	Charakterystyka Produktu	Leczniczego	Viglita	(wildagliptyna).	Dostęp:
https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (5.5.2023).					

11. Spis tabel

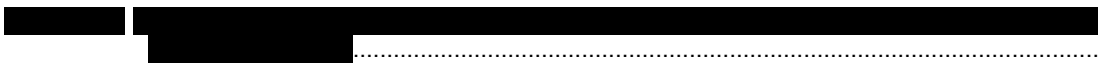
Tabela 1.	Rozpowszechnienie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych o udzielonych świadczeniach (NFZ i GUS) [6].....	12
Tabela 2.	Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2019 – na podstawie danych NFZ i GUS [6]	13
Tabela 3.	Badania laboratoryjne i czynnościowe wykonywane w celu rozpoznania/kontroli cukrzycy [1]	15
Tabela 4.	Kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD [9]	16
Tabela 5.	Klasyfikacja hipoglikemii według International Hypoglycemia Study Group 2017 [9]	17
Tabela 6.	Insuliny ludzkie i ich analogi [1]	22
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 [35].....	35
Tabela 10.	Rekomendacje finansowe wydane dla Gla-300 (Toujeo)	37
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z T2DM stosujący dany schemat OAD [42].....	39
Tabela 12.	Odsetki pacjentów z T2DM leczonych danym schematem terapeutycznym zawierającym insulinę [42].....	40
Tabela 13.	Zestawienie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego w T2DM dla Gla-300 ze wskazaniem docelowym (wnioskowanym)	47
Tabela 14.	Dawkowanie produktu leczniczego Toujeo [52].....	53
Tabela 15.	Działania niepożądane produktu leczniczego Toujeo [52].....	58
Tabela 16.	Kody grup farmaceutycznych insuliny ludzkiej [62–74]	59
Tabela 17.	Postać farmaceutyczna insuliny ludzkiej	59
Tabela 18.	Sposób podania insuliny ludzkiej	61
Tabela 19.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insuliny ludzkiej [62–74]	63
Tabela 20.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania insuliny ludzkiej	64
Tabela 21.	Status rejestracyjny insuliny ludzkiej [62–74]	66
Tabela 22.	Kody grup farmaceutycznych szybko działających analogów insuliny [75–81]	67
Tabela 23.	Postać farmaceutyczna insuliny RAA.....	68
Tabela 24.	Sposób podawania RAA [75–81].....	69
Tabela 25.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania insuliny RAA.....	70
Tabela 26.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania RAA.....	74
Tabela 27.	Status rejestracyjny szybko działających analogów insuliny [75–81]	74
Tabela 28.	Postać farmaceutyczna insuliny LAA	76
Tabela 29.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania LAA [82–85]	77
Tabela 30.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania insuliny LAA	78
Tabela 31.	Status rejestracyjny LAA [82–85]	79
Tabela 32.	Zalecenia dotyczące stosowania dawki NovoMix 30 [86]	81
Tabela 33.	Dawkowanie insuliny biopart w szczególnych grupach pacjentów [86]	82
Tabela 34.	Sposób podawania insuliny biopart [86]	83
Tabela 35.	Działania niepożądane wynikające ze stosowania produktu NovoMix 30 i 50 [86].....	87
Tabela 36.	Charakterystyka OAD i innych nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych	93
Tabela 37.	Leki dostępne na receptę, które są finansowane w leczeniu T2DM [35].....	109

12. Spis wykresów

Wykres 1. Odsetek pacjentów z T2DM leczonych danym lekiem przeciwcukrzycowym nieinsulinowym (z lub bez insuliny) [42]	41
Wykres 2. Odsetek pacjentów leczonych danym rodzajem insuliny [42]	41



13. 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. Profil farmakokinetyczny insuliny stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą (UpToDate) [23]	25
Rysunek 4. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z T2DM nieleczonych uprzednio farmakologicznie na podstawie zaleceń PTD 2023 [9].....	29
Rysunek 5. Algorytm leczenia insuliną w T2DM na podstawie zaleceń PTD 2023 [9]	30
Rysunek 6. Algorytm postępowania u pacjentów wymagających terapii insulinowej (wytyczne ADA/EASD 2022 [25]).....	33
Rysunek 7. Najczęstsze połączenia substancji czynnych stosowanych w leczeniu cukrzycy przez dorosłych pacjentów (2018 r.).....	42
	46
Rysunek 9. Interwencje stanowiące komparatory w ramach przedmiotowych analiz HTA.....	49

Aneks A. Leki finansowane w terapii T2DM

Tabela 37.
Leki dostępne na receptę, które są finansowane w leczeniu T2DM [35]

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	7,36	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	18,79	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	10,03	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	13,28	13,94	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	05909991395339	15.0	26,57	27,90	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991395278	15.0	24,30	25,52	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	05909991395247	15.0	7,39	7,76	3,68	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

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 przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991395254	15.0	13,99	14,69	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991395261	15.0	18,36	19,28	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991395285	15.0	10,53	11,06	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991395292	15.0	19,49	20,46	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991454722	15.0	15,79	16,58	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991454654	15.0	7,89	8,28	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991454708	15.0	11,85	12,44	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powl., 1000 mg	05909991352417	15.0	22,68	23,81	29,44	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powl., 1000 mg	05909991352400	15.0	12,31	12,93	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	05909990698141	15.0	7,58	7,96	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	05909990698172	15.0	11,37	11,94	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	05909990698257	15.0	10,47	10,99	12,51	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	05909990698271	15.0	15,70	16,49	18,77	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	07613421049331	15.0	38,70	40,64	29,44	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	07613421049317	15.0	9,68	10,16	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	07613421049324	15.0	19,34	20,31	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	07613421049270	15.0	19,34	20,31	14,72	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	07613421049256	15.0	4,84	5,08	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	07613421049263	15.0	9,68	10,16	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	07613421049300	15.0	29,02	30,47	22,08	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	07613421049287	15.0	7,25	7,61	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	07613421049294	15.0	14,52	15,25	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	05903060614444	15.0	22,31	23,43	29,44	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	05909990078974	15.0	5,65	5,93	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	05909990078981	15.0	11,86	12,45	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	05909990078998	15.0	17,14	18,00	22,08	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	05903060614406	15.0	11,16	11,72	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	05909990078943	15.0	3,21	3,37	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	05909990078950	15.0	6,40	6,72	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	05909990078967	15.0	8,56	8,99	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	05903060614420	15.0	18,96	19,91	25,02	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	05909990079001	15.0	4,74	4,98	6,26	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	05909990079025	15.0	9,49	9,96	12,51	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	05909990079032	15.0	14,58	15,31	18,77	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	05909990789306	15.0	9,50	9,98	12,51	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	05909990717248	15.0	5,67	5,95	7,36	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
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	31,04	32,59	14,72	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	15,52	16,30	7,36	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	23,27	24,43	11,04	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	19,80	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	10,52	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
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	05909991415358	15.0	11,96	12,56	17,05	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991415686	15.0	9,88	10,37	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991415693	15.0	19,76	20,75	14,72	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991415624	15.0	4,94	5,19	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991415631	15.0	9,87	10,36	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991415648	15.0	14,81	15,55	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991415655	15.0	7,41	7,78	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991415662	15.0	14,82	15,56	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909991425845	15.0	20,52	21,55	27,56	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909991252069	15.0	21,60	22,68	28,69	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990053056	15.0	5,71	6,00	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909991425821	15.0	10,26	10,77	14,61	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990933181	15.0	11,18	11,74	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909991425838	15.0	15,39	16,16	21,17	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990933198	15.0	16,84	17,68	22,08	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	7,36	ryczałt
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	12,51	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

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	05909990935277	15.0	15,70	16,49	18,77	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991404918	15.0	11,71	12,30	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991404925	15.0	23,43	24,60	14,72	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	15,24	16,00	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990933174	15.0	22,86	24,00	11,04	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	11,04	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	29,44	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990220984	15.0	5,59	5,87	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990220991	15.0	11,18	11,74	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	05909990221004	15.0	16,77	17,61	22,08	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	05909990457236	15.0	11,19	11,75	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	05909990457212	15.0	3,19	3,35	3,68	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	05909990457229	15.0	5,59	5,87	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	04013054024331	15.0	8,39	8,81	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	05909990457335	15.0	19,07	20,02	25,02	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	12,51	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	04013054024348	15.0	14,31	15,03	18,77	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991394585	15.0	44,71	46,95	29,44	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991394554	15.0	11,18	11,74	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991394462	15.0	23,36	24,53	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991394431	15.0	5,79	6,08	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991394516	15.0	33,53	35,21	22,08	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991394486	15.0	8,38	8,80	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991271756	15.0	11,74	12,33	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991271763	15.0	23,49	24,66	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991271695	15.0	5,89	6,18	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991271701	15.0	11,77	12,36	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991271732	15.0	8,82	9,26	5,52	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

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, 750 mg	05909991271749	15.0	17,65	18,53	11,04	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991453558	15.0	9,31	9,78	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	05909991453572	15.0	18,62	19,55	14,72	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991453497	15.0	4,65	4,88	3,68	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909991453473	15.0	9,31	9,78	7,36	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991453510	15.0	6,99	7,34	5,52	ryczałt
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	05909991453534	15.0	13,98	14,68	11,04	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

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
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
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	19,32	20,29	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	11,99	12,59	8,23	ryczałt
Gliclazidum	Oziclid MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991226305	16.0	23,98	25,18	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

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	05909991257408	16.0	17,50	18,38	16,46	ryczałt
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	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

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
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%
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztw. do wstrz., 100+33 j/ml+mcg/ml	05909991315948	252.0	275,72	289,51	310,42	30%
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztw. do wstrz., 100+50 j/ml+mcg/ml	05909991315924	252.0	360,72	378,76	357,72	30%
DPP-4							
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powl., 100 mg	05909990055920	258.0	69,66	73,14	41,62	30%
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	05909991480509	258.0	37,80	39,69	41,62	30%
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powl., 100 mg	05907594032880	258.0	35,64	37,42	41,62	30%
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	05995327182650	258.0	34,56	36,29	41,62	30%

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	05995327182667	258.0	69,12	72,58	83,24	30%
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 100 mg	03838989721473	258.0	37,80	39,69	41,62	30%
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powł., 100 mg	05909991424558	258.0	39,42	41,39	41,62	30%
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powł., 100 mg	05907626709803	258.0	35,10	36,86	41,62	30%
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 100 mg	05909991421137	258.0	39,85	41,84	41,62	30%
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg	05903792662263	258.0	31,32	32,89	40,49	30%
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powł., 100 mg	05909991481131	258.0	32,36	33,98	41,58	30%
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 100 mg	05909991473174	258.0	37,80	39,69	41,62	30%
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 50 mg	05909991473105	258.0	18,90	19,85	20,81	30%
Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powł., 100 mg	05905669739351	258.0	37,77	39,66	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	05900411004657	258.0	54,22	56,93	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	05900411003551	258.0	54,22	56,93	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 50+500 mg	05900411002998	258.0	54,22	56,93	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Eprocliv, tabl. powł., 50+1000 mg	05907626709728	258.0	35,10	36,86	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+1000 mg	05909991483739	258.0	37,80	39,69	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+850 mg	05909991483647	258.0	33,91	35,61	41,62	30%

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Janumet, tabl. powl., 50+1000 mg	05909990929771	258.0	69,66	73,14	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powl., 50+1000 mg	05907594033207	258.0	35,64	37,42	44,59	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powl., 50+1000 mg	03838989744557	258.0	37,80	39,69	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powl., 50+850 mg	03838989744571	258.0	37,80	39,69	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax Combi, tabl. powl., 50+1000 mg	05909991483265	258.0	40,50	42,53	44,59	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax SR Combi, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	05909991488659	258.0	58,08	60,98	44,59	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powl., 50+1000 mg	05909991451172	258.0	39,42	41,39	41,62	30%
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powl., 50+850 mg	05909991451042	258.0	39,42	41,39	41,62	30%
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	05901812162076	258.0	32,40	34,02	41,62	30%
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	07613421058876	258.0	59,97	62,97	20,81	30%
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	07613421058883	258.0	119,99	125,99	41,62	30%
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	05909991492724	258.0	16,20	17,01	20,81	30%
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	05909991492731	258.0	32,40	34,02	41,62	30%
Vildagliptinum	Glypvilo, tabl., 50 mg	05909991372385	258.0	34,72	36,46	44,43	30%
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	05909991457556	258.0	17,01	17,86	20,81	30%
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	05909991457570	258.0	34,02	35,72	41,62	30%
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	05909991401863	258.0	16,31	17,13	20,81	30%
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	05909991401887	258.0	32,62	34,25	41,62	30%

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Insuliny							
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	05909991378059	14.1	66,42	69,74	63,92	ryczałt
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 + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991371562	14.3	112,38	118,00	133,66	30%
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	05909990005741	14.3	181,44	190,51	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	169,56	178,04	152,97	30%
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	05909990617555	14.3	169,56	178,04	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	72,20	73,71	63,92	ryczałt
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	05909990008575	14.1	107,46	112,83	95,88	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

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.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
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909990246717	14.1	82,26	86,37	95,88	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
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
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	05909991023324	14.1	79,27	83,23	95,88	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
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 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
Glukagon							
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	05909990693313	85.0	51,79	54,38	64,32	ryczałt

TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300) TOUJEO® (insulina glargine U300, Gla-300) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji długodziałających analogów insuliny (poszerzenie aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych Gla-300)
