

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lantus SoloStar 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine* (co odpowiada 3,64 mg).

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 300 jednostkom.

*Insulina glargine jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Lantus zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania. Produkt leczniczy Lantus przeznaczony jest do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.

Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Lantus i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu zmniejszonego procesu glukoneogenezy oraz z powodu zaburzeń metabolizmu insuliny.

Dzieci i młodzież

- Młodzież oraz dzieci w wieku od 2 lat i starsze

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Lantus została wykazana dla młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych (patrz punkt 5.1.). Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

- Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Lantus u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak danych.

Zamiana z innych produktów insuliny na produkt leczniczy Lantus

Po zmianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o pośrednim czasie działania lub insuliny o długim czasie działania na schemat z użyciem produktu leczniczego Lantus może być konieczna zmiana dawki insuliny bazalnej oraz towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin zwykłych lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych).

Zamiana z insuliny NPH podawanej dwa razy na dobę na produkt leczniczy Lantus

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w nocy lub we wczesnych godzinach rannych, u pacjentów, u których następuje zamiana dotychczasowego schematu leczenia insuliną z insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat stosowania produktu leczniczego Lantus raz na dobę należy zmniejszyć dotychczasową dawkę dobową insuliny bazalnej o około 20-30% w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Zamiana z insuliny glargine 300 jednostek/ml na produkt leczniczy Lantus

Produkt leczniczy Lantus oraz produkt leczniczy Toujeo (insulina glargine 300 jednostek/ml) nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne. U pacjentów, u których następuje zamiana schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny bazalnej, ze schematu z użyciem insuliny glargine 300 jednostek/ml raz na dobę na schemat z użyciem produktu leczniczego Lantus raz na dobę, należy zmniejszyć dawkę o około 20%. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka hipoglikemii.

Podczas pierwszych tygodni po zamianie, zmniejszenie dawki insuliny bazalnej powinno być wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkami. Po tym okresie należy indywidualnie ustalić schemat leczenia.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zmiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.

W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Weryfikacja dawki insuliny może okazać się także niezbędna w przypadku zmiany masy ciała pacjenta, jego trybu życia, zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki insuliny ze względu na występowanie przeciwciał przeciw insulinie ludzkiej, po zastosowaniu produktu leczniczego Lantus może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lantus podaje się podskórnie.

Nie należy podawać produktu leczniczego Lantus dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylnie wstrzyknięcie produktu leczniczego Lantus może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po wstrzyknięciu produktu podskórnie w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu.

Produktu leczniczego Lantus nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może wpłynąć na zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insuliny może spowodować wytrącanie się osadu.

Przed użyciem wstrzykiwacza SoloStar należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia wstrzykiwacza zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku niezadawalającej 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 wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

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) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawkowania.

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 produktu leczniczego Lantus, można spodziewać się ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych.

Szczególnie wnikliwą 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. Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,

- stosujących jednocześnie inne leki o podobnym działaniu (patrz punkt 4.5).

W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie.

Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej wskazywać mogą na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii.

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych 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 wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- 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 leków (patrz punkt 4.5).

Współistniejące choroby

Współistniejące choroby 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 pokarmów w ogóle nie przyjmują (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno nigdy całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

Postępowanie ze wstrzykiwaczem

Przed użyciem wstrzykiwacza SoloStar należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwacza SoloStar należy używać zgodnie z instrukcją użycia (patrz punkt 6.6).

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 tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkt 5.1).

Błędy związane ze stosowaniem insuliny

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny krótkodziałających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glargine. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insuliny.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lantus 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 Lantus z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny Lantus 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.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy. Ich przyjmowanie może wymagać zmiany dawki insuliny glargine.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny (zmniejszyć stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dyzopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany i sulfonamidy.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny i progestageny, pochodne fenotiazyny, somatropina, leki sympatykomimetyczne (np. adrenalina, salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina, olanzapina) i inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna spowodować może hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Pod wpływem leków sympatykolitycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w ciąży wskazują, że insulina glargine nie wywołuje specyficznych działań niepożądanych na ciążę oraz nie wywołuje specyficznych wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania na płodność.

Jeśli wymaga tego stan kliniczny można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Lantus w okresie ciąży.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, aby zapobiec występowaniu działań niepożądanych związanych z hiperglikemią. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko

wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka matki. Nie należy spodziewać się działania na metabolizm połączony z insuliny glargine u karmionych piersią noworodków lub dzieci, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym do aminokwasów. U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich szkodliwych działań na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność do koncentracji i szybkość reakcji pacjentów z cukrzycą może ulec upośledzeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii oraz z powodu pogorszenia widzenia. Stwarza to zagrożenie w sytuacjach, gdy zachowanie tej zdolności jest szczególnie istotne (np. prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenta należy poinformować, że powinien podjąć działania zapobiegające wystąpieniu hipoglikemii w czasie prowadzenia samochodu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których objawy początkowe hipoglikemii nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu oraz dla pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjenta jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia (bardzo często), jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
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		lipohypertrofia	lipoatrofia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					bóle mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glarginę) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, hipotonia oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia.

Zaburzenia oka

Znaczone zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia produktów insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni.

Insulina może powodować rzadko zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (wieku ≤ 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi.

Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

Postępowanie w przedawkowaniu

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zająć konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo oczywistej poprawy klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Lantus (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Insulina glargine jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów, M1 i M2 (patrz punkt 5.2).

Powinowactwo do receptora insulinowego: badania *in vitro* wskazują na to, że powinowactwo insuliny glargine oraz jej metabolitów M1 i M2 do ludzkiego receptora insulinowego jest zbliżone do powinowactwa insuliny ludzkiej.

Powinowactwo do receptora IGF-1: powinowactwo insuliny glargine do ludzkiego receptora IGF-1 jest około 5 do 8 razy większe niż powinowactwo insuliny ludzkiej (ale około 70 do 80 razy mniejsze niż powinowactwo IGF-1), natomiast metabolity M1 i M2 wiążą się z receptorem IGF-1 z powinowactwem nieco mniejszym niż w przypadku insuliny ludzkiej.

Całkowite terapeutyczne stężenie insuliny (insulina glargine i jej metabolity) obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 1 było wyraźnie niższe od wymaganego do osiągnięcia połowy maksymalnego wysycenia receptorów IGF-1 oraz następczej aktywacji szlaku mitogeno-proliferacyjnego inicjowanego przez receptor IGF-1. Fizjologiczne stężenia endogenego czynnika IGF-1 mogą aktywować szlak mitogeno-proliferacyjny; jednak stężenia terapeutyczne występujące w insulinoterapii, w tym także podczas leczenia produktem leczniczym Lantus, są znacznie niższe niż stężenia farmakologiczne wymagane do aktywacji szlaku IGF-1.

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.

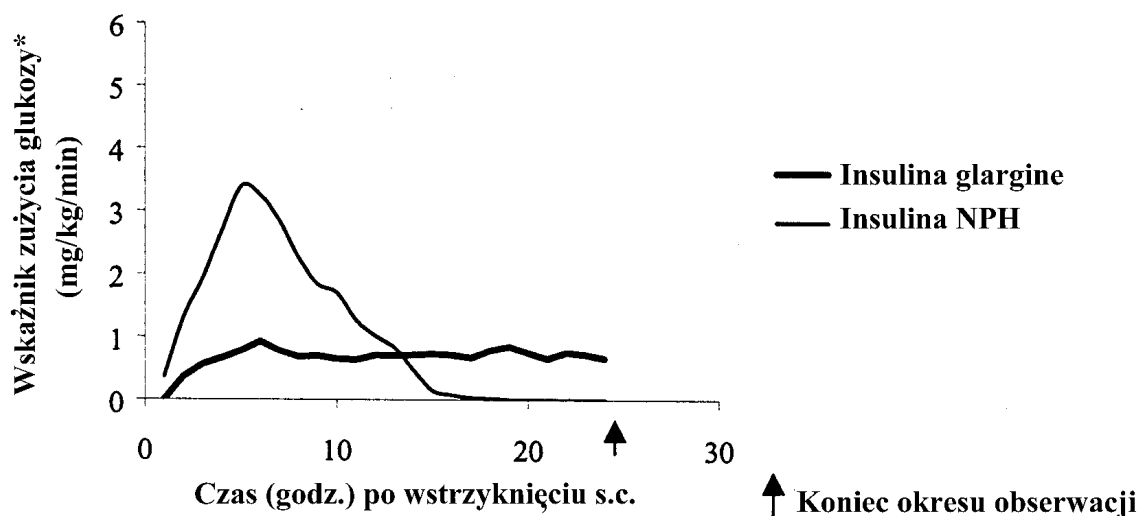
W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej wykazano, że po dożylnym podaniu insuliny glargine i insuliny ludzkiej w takich samych dawkach uzyskuje się równie silne działanie. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych insulin, aktywność fizyczna i inne czynniki mogą mieć wpływ na przebieg działania insuliny glargine w czasie.

W badaniach przeprowadzonych metodą euglikemicznej kłamry metabolicznej u osób zdrowych lub pacjentów z cukrzycą typu 1, początek działania insuliny glargine po podaniu podskórnym występował później w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Przebieg krzywej przedstawiającej stężenie insuliny glargine we krwi był równomierny, bez szczytów stężenia, a czas trwania działania był wydłużony.

Poniższy wykres przedstawia wyniki badania w grupie pacjentów z cukrzycą.

Rycina 1. Profil aktywności insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1

1



* określono jako ilość glukozy podanej w infuzji dla utrzymania stałego stężenia glukozy w surowicy (wartości średnie w odstępach godzinnych).

Dłuższy czas działania podawanej podskórnie insuliny glargine jest bezpośrednio związany z mniejszą szybkością jej wchłaniania i uzasadnia podawanie leku raz na dobę. Czas działania insuliny i jej analogów, takich jak insulina glargine może w dużym stopniu różnić się pomiędzy poszczególnymi osobami, a także u danej osoby.

W badaniu klinicznym stwierdzono, że objawy hipoglikemii lub wyrównawczych odpowiedzi hormonów przeciwregulacyjnych były podobne po podaniu dożylnym insuliny glargine oraz insuliny ludzkiej, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Przeciwciała o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz do insuliny glargine obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glargine.

Wpływ insuliny glargine (podawanej raz na dobę) na retinopatię cukrzycową był oceniany, z zastosowaniem insuliny NPH jako leku porównawczego (insulina NPH podawana dwa razy na dobę), w pięcioletnim otwartym badaniu obejmującym 1024 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których badano progresję retinopatii o 3 lub więcej stopni w skali ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) za pomocą fotografii dna oka. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do progresji retinopatii cukrzycowej po porównaniu insuliny glargine z insuliną NPH.

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu ORIGIN (ang. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention), przeprowadzonym według schematu 2x2 z udziałem 12 537 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz nieprawidłową glikemią na czczo (ang. impaired fasting glucose, IFG) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (ang. impaired glucose tolerance, IGT) (12% uczestników badania) lub z cukrzycą typu 2 leczonych ≤ 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (88% uczestników badania). Pacjentów zrandomizowano (1:1) do grupy otrzymującej insulinę glargine (n=6264) podawanej w takiej dawce, aby stężenie glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose, FPG) wynosiło ≤ 95 mg/dl (5,3 mM) lub do grupy otrzymującej standardowe leczenie (n=6273).

Jednym z pierwszorzędných punktów końcowých, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, drugim pierwszorzędným punktem końcowým, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek pierwszorzędnego zdarzenia lub procedury rewaskularyzacji (naczyń wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożony punkt końcowy dotyczący małych naczyń krwionośnych.

Podawanie insuliny glargine nie wpływało na zmianę względnego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu ze standardowym leczeniem. Nie zaobserwowano różnic, pomiędzy podawaniem insuliny glargine a standardowym leczeniem dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych, dla żadnego złożonego punktu końcowego zawierającego te dwa kryteria skuteczności, dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny lub dla złożonego punktu końcowego dotyczącego małych naczyń krwionośnych.

Średnia dawka insuliny glargine na koniec badania wynosiła 0,42 jednostki/kg mc. W punkcie wyjściowym badania mediana stężenia HbA_{1c} u pacjentów wynosiła 6,4%, natomiast mediana HbA_{1c} podczas leczenia wynosiła od 5,9% do 6,4% w grupie otrzymującej insulinę glargine oraz od 6,2% do 6,6% w grupie otrzymującej standardowe leczenie przez cały okres trwania obserwacji. Współczynnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów na 100 pacjento-lat ekspozycji) wynosił 1,05 w grupie otrzymującej insulinę glargine i 0,3 w grupie otrzymującej standardowe leczenie natomiast współczynnik występowania potwierdzonej nieciężkiej hipoglikemii wynosił 7,71 w grupie otrzymującej insulinę glargine oraz 2,44 w grupie otrzymującej standardowe leczenie. W ciągu 6 lat trwania badania 42% pacjentów otrzymujących insulinę glargine w ogóle nie doświadczyło hipoglikemii.

Podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia średnie zwiększenie masy ciała w stosunku do stanu wyjściowego wynosiło 1,4 kg w grupie otrzymującej insulinę glargine, natomiast w grupie otrzymującej standardowe leczenie średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło 0,8 kg.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym dzieci (w wieku od 6 do 15 lat) z cukrzycą typu 1 (n=349) były leczone przez 28 tygodni według schematu baza-bolus z zastosowaniem ludzkiej insuliny szybkodziałającej do każdego posiłku. Insulinę glargine podawano jeden raz na dobę przed snem, a insulinę NPH raz lub dwa razy na dobę. W obu leczonych grupach zaobserwowano podobny wpływ na poziom hemoglobiny glikowanej oraz częstość występowania hipoglikemii, jednak glikemia na czczo obniżyła się bardziej w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH. Również częstość ciężkich hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej insuliną glargine. Stu czterdziestu trzech pacjentów z grupy leczonej insuliną glargine kontynuowało leczenie insuliną glargine w niekontrolowanej przedłużonej fazie tego badania z obserwacją trwającą średnio 2 lata. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas wydłużonego okresu leczenia insuliną glargine.

Przeprowadzono także skrzyżowane badanie z zastosowaniem insuliny glargine z insuliną lispro w porównaniu ze skojarzeniem insuliny NPH ze zwykłą insuliną ludzką (każda terapia stosowana w losowej kolejności przez 16 tygodni) u 26 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 12 do 18 lat. Tak jak w badaniu u dzieci opisanym powyżej, obniżenie glikemii na czczo w porównaniu do wartości wyjściowych było większe w grupie leczonej insuliną glargine w porównaniu do grupy insuliny NPH. Zmiana HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowych była podobna w obu grupach, chociaż wartości glikemii rejestrowanej w nocy były istotnie wyższe w grupie leczonej insuliną glargine/lispro niż w grupie leczonej NPH/zwykłą insuliną ludzką ze średnim najniższym poziomem 5,4 mM w porównaniu do 4,1 mM w odpowiednich grupach. Częstość występowania nocnych hipoglikemii wynosiła 32% w grupie leczonej insuliną glargine/lispro w porównaniu do 52% w grupie insuliny NPH/zwykłej ludzkiej.

U 125 dzieci w wieku od 2 do 6 lat, z cukrzycą typu 1, przeprowadzono 24 tygodniowe badanie w grupach równoległych, porównujące insulinę glargine podawaną jeden raz na dobę rano z insuliną NPH podawaną jeden lub dwa razy na dobę, jako insulinę bazową. Obydwie grupy otrzymywały szybkie wstrzyknięcie insuliny (bolus), przed posiłkami.

Główny cel, którym było wykazanie, że insulina glargine nie jest gorsza niż insulina NPH pod względem liczby hipoglikemii ogółem nie został osiągnięty. Wykazano tendencję do większej liczby przypadków hipoglikemii u pacjentów przyjmujących insulinę glargine [insulina glargine: wskaźnik częstości vs NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)].

Hemoglobina glikowana oraz zmienność glikemii były porównywalne w obydwu grupach. W badaniu tym nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym insuliny glargine zdrowym ochotnikom i pacjentom z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy krwi wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie oraz brak szczytu stężenia w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Stężenia w surowicy krwi były zgodne z profilem aktywności farmakodynamicznej insuliny glargine. Powyższa rycina przedstawia profile aktywności insuliny glargine oraz insuliny NPH w czasie.

Przy wstrzykiwaniu insuliny glargine raz na dobę stan równowagi stężeń uzyskuje się po 2 - 4 dniach od podania pierwszej dawki.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania insuliny glargine oraz insuliny ludzkiej były porównywalne.

Po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Lantus u pacjentów z cukrzycą insulina glargine jest szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką produktu leczniczego Lantus. Wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki wskazują na to, że skutek podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Lantus wynika głównie z ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były wykrywalne u przeważającej większości pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki produktu leczniczego Lantus.

Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych ustalono, że bezpieczeństwo i skuteczność działania insuliny glargine nie zależy od wieku i płci pacjentów.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat z cukrzycą typu 1 oceniono w jednym badaniu klinicznym (patrz punkt 5.1). „Minimalne” poziomy insuliny glargine i jej głównych metabolitów M1 i M2 w osoczu mierzone u dzieci leczonych insuliną, wykazywały przebieg stężeń w osoczu podobny jak u dorosłych oraz nie dostarczyły dowodów na kumulację insuliny glargine lub jej metabolitów podczas długotrwałego stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki nieklinicznych badań ogólnych, właściwości farmakologicznych, badań toksyczności przewlekłej, a także badań wpływu na reprodukcję, genotoksyczność i karcynogenność nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cynku chlorek

Metakrezol

Glicerol

Kwas solny (do dostosowania pH)

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu wstrzykiwacza

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nie przekraczającej 30°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwaczy będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Wstrzykiwacze nieużywane

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub z pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacze będące w użyciu

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład ze szkła bezbarwnego typu 1 z czarnym tłokiem (z gumy bromobutylowej), a z drugiej strony, otoczonym nasadką (aluminium) korkiem (z gumy bromobutylowej lub z gumy bromobutylowej i warstwy poliizoprenu) zawierający 3 ml roztworu. Wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu. Igły nie są dołączone do opakowania.

Opakowania zawierają 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 lub 10 wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz należy przechować przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej.

Przed użyciem wkładu należy go obejrzeć i tylko wtedy zastosować, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie stwierdza się w nim żadnych cząstek stałych a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody. Produkt leczniczy Lantus jest roztworem i nie wymaga dodania rozpuszczalnika przed użyciem.

Produktu leczniczego Lantus nie wolno mieszać z innymi insulinami ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

Nie napełniać ponownie zużytych wstrzykiwaczy.

Ze względu na ryzyko przenoszenia chorób, wstrzykiwacz jest przeznaczony tylko dla jednego pacjenta.

Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insulin (patrz punkt 4.4).

Przed użyciem wstrzykiwacza SoloStar, należy uważnie przeczytać instrukcję używania wstrzykiwacza umieszczoną w ulotce dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/134/030-037

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2015

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.