

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 100 j./mL

Pakovanje: uložak, 5 x 3mL

Proizvođač: **LILLY FRANCE**

Adresa: **2 Rue du Colonel Lilly, Fegersheim, Francuska**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO ELI LILLY (SUISSE) SA, BEOGRAD (NOVI
BEOGRAD)**

Adresa: **Vladimira Popovića 38-40, Beograd**

- ▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Abasaglar[®], 100 j./mL, rastvor za injekciju u ulošku

INN: insulin glargin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 100 jedinica insulin glargina* (što odgovara 3,64 mg).

Jedan uložak sadrži 3 mL rastvora za injekciju, što odgovara ukupnoj količini od 300 jedinica.

*Insulin glargin se proizvodi u ćelijama *Escherichia coli*, rekombinantnom DNK tehnologijom.

Sve pomoćne supstance su prikazane u delu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u ulošku.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Terapija dijabetes melitusa kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 2 godine i starije.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Abasaglar sadrži insulin glargin, tj. insulinski analog sa produženim dejstvom.

Abasaglar treba primenjivati jednom dnevno u bilo koje vreme, ali svaki dan u isto vreme.

Dozni režim leka Abasaglar (doza i vreme primene) trebalo bi prilagoditi kod svakog pacijenta pojedinačno. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, lek Abasaglar se takođe može primenjivati i u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima.

Jačina ovog leka izražena je u jedinicama. Ove jedinice se isključivo odnose na insulin glargin i nisu iste kao i.j. ili jedinice kojima se izražava jačina drugih insulinskih analoga (videti odeljak 5.1).

Posebne populacije pacijenata

Populacija starih (>65 godina života)

Broj rešenja: 515-01-03904-15-001 od 29.08.2016. godine za lek Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL)

Kod starijih osoba, progresivno pogoršanje bubrežne funkcije može da dovede do stalnog smanjenja potrebe za insulinom.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, potrebe za insulinom mogu biti smanjene usled smanjenog metabolizma insulina.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, potrebe za insulinom mogu biti smanjene usled smanjenog kapaciteta glukoneogeneze i smanjenog metabolizma insulina.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost insulin glargina utvrđena je kod adolescenata i dece uzrasta od 2 godine i starije. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Bezbednost i efikasnost insulin glargina nisu utvrđene kod dece mlađe od 2 godine. Nema dostupnih podataka o primeni leka kod dece ovog uzrasta.

Prelazak sa drugih insulina na lek Abasaglar

Prilikom prelaska sa terapijskog režima srednjedelujućeg ili dugodelujućeg insulina na režim primene insulina Abasaglar, može biti potrebna promena doze bazalnog insulina, i prilagođavanje istovremene terapije antidijabeticima (prilagođavanje doze i vremena primene dodatnih regularnih insulina ili brzodelujućih insulinskih analoga ili doze oralnih antidijabetika).

U cilju smanjenja rizika od noćne ili rane jutarnje hipoglikemije, pacijenti koji menjaju režim primene svog bazalnog insulina, sa dva puta dnevno NPH insulina na režim primene insulina Abasaglar jednom dnevno trebalo bi, u prvim nedeljama terapije, da smanje dnevnu dozu bazalnog insulina za 20-30%.

Tokom tih prvih nedelja, to smanjenje bi, bar delimično, trebalo da bude kompenzovano povećanjem doze insulina koji se primenjuje u vreme obroka, a nakon tog perioda, režim primene je potrebno individualno prilagoditi.

Kao i kod drugih insulinskih analoga, pacijenti koji zbog postojanja antitela na humani insulin primaju visoke doze insulina mogu, mogu imati bolji insulinski odgovor primenom leka Abasaglar.

Tokom prelaska, kao i u prvim nedeljama nakon toga, preporučuje se stroga metabolička kontrola. Dodatno prilagođavanje doznog režima može biti potrebno kao posledica pažljive kontrole metabolizma i rezultujućeg poboljšanja osetljivosti pacijenta na insulin. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze, na primer, u slučaju promene telesne mase pacijenta ili njegovog načina života, promene vremena primene doze insulina ili drugih okolnosti koje mogu da utiču na povećanje sklonosti pacijenta ka hipoglikemiji ili hiperglikemiji (videti odeljak 4.4).

Način primene

Lek Abasaglar se primenjuje supkutano.

Lek Abasaglar se ne sme primeniti intravenski. Produženo dejstvo insulin glargina zavisi od njegove injekcije u potkožno tkivo. Intravenska primena uobičajene supkutane doze može da dovede do nastanka teške hipoglikemije.

Nema klinički značajnih razlika u nivou insulina u serumu ili nivou glukoze u krvi nakon supkutane primene insulin glargina u predelu abdomena, deltoidnog mišića ili butine. Injekciona mesta se moraju rotirati (menjati) u okviru injekcione površine sa svakom sledećom injekcijom.

Lek Abasaglar se ne sme mešati ni sa jednim drugim insulinom i ne sme se razblaživati. Mešanje ili razblaživanje može da dovede do promene njegovog profila vreme/dejstvo, a mešanje može da uzrokuje precipitaciju (taloženje) leka.

Za dodatne informacije o rukovanju lekom, videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Abasaglar nije insulin izbora u terapiji dijabetesne ketoacidoze. Umesto njega u takvim slučajevima preporučuje se intravenska primena regularnog insulina.

U slučajevima nedovoljne kontrole glukoze ili sklonosti ka epizodama hiperglikemije odnosno hipoglikemije, pre razmatranja prilagođavanja doze se mora izvršiti procena da li se pacijent pridržava propisanog režima doziranja, mesta i pravilne primene injekcije, kao i svih ostalih važnih faktora.

Prevođenje pacijenta na drugi tip insulina ili insulin drugog proizvođača treba obaviti pod strogim lekarskim nadzorom. Promene u jačini, nazivu insulina (proizvođača), vrsti (regular, NPH, lente, dugodelujući itd.), poreklu (životinjski, humani, humani insulinski analog) i/ili načinu proizvodnje mogu dovesti do potrebe za promenom doze.

Primena insulina može da izazove stvaranje antiinsulinskih antitela. U retkim slučajevima, zbog prisustva tih antiinsulinskih antitela može biti neophodno prilagođavanje doze insulina da bi se korigovala sklonost ka hiperglikemiji odnosno hipoglikemiji (videti odeljak 4.8).

Hipoglikemija

Vreme pojave hipoglikemije zavisi od profila dejstva primenjenog insulina, te se može promeniti ako se promeni terapijski režim. Zbog obezbeđenja kontinuiranog oslobađanja insulina pri primeni leka Abasaglar, može se očekivati da će manje dolaziti do noćnih, ali više do jutarnjih hipoglikemija.

Poseban oprez i češća kontrola glukoze u krvi preporučuje se kod pacijenata kod kojih hipoglikemijske epizode mogu biti od posebnog kliničkog značaja, kao što su npr. pacijenati sa značajnom stenozom koronarnih arterija ili krvnih sudova koji snabdevaju mozak (rizik od srčanih ili cerebralnih komplikacija usled hipoglikemije), kao i kod pacijenata sa proliferativnom retinopatijom, a naročito ako ista nije lečena fotokoagulacijom (rizik od prolazne amauroze uzrokovane hipoglikemijom).

Pacijenti treba da imaju u vidu okolnosti pod kojima su upozoravajući simptomi hipoglikemije manje izraženi. Upozoravajući simptomi hipoglikemije mogu da se promene, da budu manje izraženi ili da budu odsutni kod nekih rizičnih grupa. To događa kod sledećih pacijenata:

- kod kojih je regulacija glikemije izrazito poboljšana,
- kod kojih se hipoglikemija razvija postepeno,
- koji su starije životne dobi,

- nakon prelaska sa insulina životinjskog porekla na humani insulin,
- kod kojih je prisutna autonomna neuropatija,
- koji već dugo boluju od dijabetesa,
- koji boluju od neke psihijatrijske bolesti,
- koji istovremeno primaju i neke druge lekove (videti odeljak 4.5).

Ovakve situacije mogu dovesti do teške hipoglikemije (i mogućeg gubitka svesti) pre nego što pacijent postane svestan hipoglikemije.

Produženo dejstvo supkutano primenjenog insulina glargina može da odloži oporavak od hipoglikemije.

Ako su vrednosti glikoliziranog hemoglobina normalne ili snižene, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave rekurentnih, neprepoznatljivih (posebno noćnih) epizoda hipoglikemije.

Za smanjenje rizika od hipoglikemije neophodno je da se pacijent pridržava režima doziranja i ishrane, da pravilno primenjuje insulin i da prepoznaje simptome hipoglikemije. Faktori koji povećavaju sklonost prema hipoglikemiji zahtevaju posebno pažljivo praćenje, a može biti neophodno i prilagođavanje doze. U te faktore spadaju:

- promena mesta injiciranja,
- povećana osetljivost na insulin (npr. uklanjanjem faktora stresa),
- neuobičajena, povećana ili produžena fizička aktivnost,
- interkurentna oboljenja (npr. povraćanje, dijareja),
- neadekvatan unos hrane,
- propušteni obroci,
- konzumiranje alkohola,
- neki nekompenzovani endokrini poremećaji (npr. hipotiroidizam i insuficijencija prednjeg režnja hipofize ili kore nadbubrega),
- istovremena terapija drugim lekovima.

Interkurentna oboljenja

Kod interkurentnih bolesti potreban je pojačan metabolički monitoring. U mnogim slučajevima indikovane su analize ketona u urinu, pri čemu je često neophodno i prilagođavanje doze insulina. Potrebe za insulinom su često povećane. Pacijenti sa dijabetesom tipa 1 moraju da nastave sa redovnim unosom barem malih količina ugljenih hidrata, čak i ako uopšte ne mogu da jedu ili mogu da uzimaju malu količinu hrane ili ako povraćaju i slično, i nikada ne smeju da izostave upotrebu insulina.

Penovi koji se koriste sa Abasaglar ulošcima

Uloške treba koristiti isključivo sa penovima za višekratnu upotrebu sa insulinskim ulošcima kompanije Lilly i ni sa bilo kojim drugim penom za višekratnu upotrebu jer nije utvrđena preciznost doziranja za druge penove.

Medicinske greške

Prijavljene su medicinske greške kada se umesto insulina glargina slučajno primeni drugi insulin, posebno kratkodjelujući insulin. Oznake na insulinu se moraju proveriti pre svake injekcije da bi se izbegle medicinske greške zamenom između leka Abasaglar i ostalih insulina.

Istovremena upotreba leka Abasaglar i pioglitazona

Prijavljeni su slučajevi pojave srčane insuficijencije pri istovremenoj upotrebi pioglitazona i insulina, a pogotovo kod pacijenata sa već postojećim faktorima rizika za razvoj srčane insuficijencije. Ovo treba imati u vidu ukoliko se razmatra terapija koja podrazumeva kombinaciju leka Abasaglar i pioglitazona. Ako se kombinacija koristi, kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije, porasta telesne mase i edema. Upotrebu pioglitazona treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja kardioloških simptoma.

Pomoćne supstance:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Brojne supstance utiču na metabolizam glukoze i mogu prouzrokovati potrebu za prilagođavanjem režima doziranja insulina glargina.

U supstance koje mogu da pojačaju dejstvo na snižavanje nivoa glukoze u krvi i da povećaju sklonost prema hipoglikemiji spadaju oralni antidiabetici, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), dizopiramid, fibrati, fluoksetin, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), pentoksifilin, propoksifen, salicilati, analozi somatostatina i sulfonamidski antibiotici.

U supstance koje pak mogu da smanje dejstvo na snižavanje nivoa glukoze u krvi spadaju kortikosteroidi, danazol, diazoksid, diuretici, glukagon, izoniazid, estrogeni i progestageni, derivati fenotiazina, somatropin, simpatikomimetici (npr. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin), tiroidni hormoni, atipični antipsihotici (npr. klozapin i olanzapin) i inhibitori proteaze.

Beta-blokatori, klonidin, soli litijuma ili alkohol mogu ili da pojačaju ili da oslabe dejstvo insulina na snižavanje nivoa glukoze u krvi. Pentamidin može da izazove hipoglikemiju, koja ponekad može da bude praćena hiperglikemijom.

Pored toga, pod uticajem simpatikolitičkih lekova, kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidini ili rezepin, znaci adrenergičke kontraregulacije mogu da budu smanjeni ili da izostanu.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti insulinu glarginu iz kontrolisanih kliničkih studija primene ovog insulina u trudnoći. Velika količina podataka kod trudnica (više od 1000 trudnoća) izloženih insulinu glarginu, ne ukazuje na postojanje neželjenih dejstava na trudnoću, ni malformativnih dejstava niti fetoneonatalne toksičnosti insulina glargina.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost.

Može se razmotriti primena leka Abasaglar tokom trudnoće, ako je neopodno.

Neophodno je da pacijentkinje sa postojećim ili gestacijskim dijabetesom održavaju dobru metaboličku kontrolu tokom trudnoće, kako bi se sprečili štetni ishodi povezani sa hiperglikemijom. Potrebe za insulinom mogu da se smanje tokom prvog trimestra, a obično se povećavaju u drugom i trećem trimestru trudnoće. Neposredno nakon porođaja, potreba za insulinom brzo se smanjuje (otuda nastaje rizik od hipoglikemije). Važna je pažljiva kontrola nivoa glukoze.

Dojenje

Nije poznato da li se insulin glargin izlučuje u humano mleko. Ne očekuju se nikakva metabolička dejstva ingestiranog insulina glargina na novorođenče/odojče koje doji, s obzirom na to da se insulin glargin kao peptid vari do aminokiselina u humanom gastrointestinalnom traktu.

Kod žena koje doje može biti neophodno prilagođavanje doze insulina i dijete.

Fertilitet

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva na fertilitet

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Sposobnost pacijenta da se koncentriše i pravovremeno reaguje može biti poremećena usled hipoglikemije ili hiperglikemije ili, na primer, usled poremećaja vida. To može da predstavlja rizik u situacijama kada su te sposobnosti posebno važne (npr. kod vožnje kola ili rukovanja mašinama).

Pacijentima treba savetovati da preduzmu mere opreza kako bi izbegli hipoglikemiju tokom vožnje. To je posebno važno za one kod kojih su umanjeni ili odsutni upozoravajući simptomi hipoglikemije ili pak kod osoba sa čestim epizodama hipoglikemije. Potrebno je razmotriti da li je preporučljivo u takvim okolnostima upravljati vozilom ili rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

Hipoglikemija, po pravilu najčešće neželjeno dejstvo terapije insulinom, može da se javi ako je doza insulina previsoka u odnosu na potrebe za insulinom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sledeća neželjena dejstva vezana za terapiju insulinom, registrovana tokom kliničkih ispitivanja, predstavljena su po klasama organskih sistema i po opadajućoj učestalosti (veoma česta: $\geq 1/10$; česta: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremena: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retka: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; veoma retka: $< 1/10000$).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem redosledu ozbiljnosti.

MedDRA klasa organskog	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka
------------------------------	-------------	-------	-----------	-------	-------------

sistema					
Imunološki poremećaji					
Alergijske reakcije				X	
Poremećaji metabolizma i ishrane					
Hipoglikemija	X				
Poremećaji nervnog sistema					
Disgeuzija					X
Poremećaji na nivou oka					
Poremećaj vida				X	
Retinopatija				X	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva					
Lipohipertrofija		X			
Lipoatrofija			X		
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva					
Mialgija					X
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene					
Reakcije na mestu primene		X			
Edem				X	

Opis odabranih neželjenih dejstava

Poremećaji metabolizma i ishrane

Teški napadi hipoglikemije, naročito ako se ponavljaju, mogu da dovedu do neuroloških oštećenja. Produžene ili teške epizode hipoglikemije mogu da ugroze život. Kod mnogih pacijenata, znaci adrenergičke kontraregulacije prethode znacima i simptomima neuroglukopenije. Po pravilu, što je veći i brži pad nivoa glukoze u krvi, to je izraženiji fenomen kontraregulacije i njegovi simptomi.

Imunološki poremećaji

Neposredne alergijske reakcije na insulin se retko javljaju. Takve reakcije na insulin (uključujući insulin glargin) ili pomoćne supstance mogu, na primer, biti povezane sa generalizovanim reakcijama na koži, angioedemom, bronhospazmom, hipotenzijom i šokom i mogu biti životno ugrožavajuće.

Primena insulina može da dovede do stvaranja antitela na insulin. U kliničkim ispitivanjima učestalost pojave antitela, koja ukršteno reaguju i sa humanim insulinom i insulin glarginom, nije se razlikovala između terapijskih grupa koje su primale insulin NPH, odnosno insulin glargin. Prisustvo ovih antitela na

insulin može, u retkim slučajevima, da zahteva prilagođavanje doze insulina kako bi se korigovala sklonost ka javljanju hiperglikemije ili hipoglikemije.

Poremećaji na nivou oka

Izražena promena u regulaciji glikemije može dovesti do privremenog poremećaja vida zbog privremene promene turgiditeta i refrakcionog indeksa sočiva.

Dugotrajno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik od progresije dijabetesne retinopatije. Međutim, intenziviranje insulinske terapije sa naglim poboljšanjem regulacije glikemije može da prati privremeno pogoršanje dijabetesne retinopatije. Kod pacijenata sa proliferativnom retinopatijom, a naročito ako ista nije lečena fotokoagulacijom, epizode teške hipoglikemije mogu da dovedu do prolazne amauroze.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Kao i kod primene svakog insulina, na mestu injekcije može doći do lipodistrofije, koja može da odloži lokalnu resorpciju insulina. Kontinuirano menjanje mesta primene injekcije unutar preporučenih područja može da pomogne u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Reakcije na mestu primene injekcije uključuju crvenilo, bol, svrab, koprivnjaču, oticanje ili inflamaciju. Većina blagih reakcija na insulin na mestu primene injekcije obično se povlači u roku od nekoliko dana do nekoliko nedelja.

U retkim slučajevima, insulin može, da izazove retenciju natrijuma i edem, posebno ako je ranija slaba regulacija metabolizma poboljšana intenziviranom insulinskom terapijom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil kod dece i adolescenata (≤ 18 godina starosti), po pravilu se ne razlikuje od bezbednosnog profila kod odraslih pacijenata. Kod dece i adolescenata (≤ 18 godina starosti), prema podacima postmarketinškog praćenja, relativno češće su prijavljivane reakcije na mestu primene injekcije (bol i reakcije na mestu primene) i kožne reakcije (osip, urtikarija) nego kod odraslih pacijenata. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o bezbednosti primene leka kod dece mlađe od 2 godine.

Prijava neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax: +381 (0) 11 39 51 131
Website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Broj rešenja: 515-01-03904-15-001 od 29.08.2016. godine za lek Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predožiranje insulinom može da dovede do teške, a ponekad i dugotrajne i po život opasne hipoglikemije.

Terapija

Blage epizode hipoglikemije mogu se obično lečiti oralnim uzimanjem ugljenih hidrata. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze leka, rasporeda obroka ili fizičke aktivnosti.

Teže epizode praćene komom, epileptičnim napadima ili neurološkim poremećajima mogu se lečiti intramuskularnom/supkutanom primenom glukagona ili intravenskom primenom koncentrovanog rastvora glukoze. Produžena upotreba ugljenih hidrata i praćenje pacijenta mogu biti neophodni, jer se nakon prividnog kliničkog oporavka, epizode hipoglikemije mogu ponovo pojaviti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici). Insulini i analozi, parenteralni, dugog dejstva.

ATC kod: A10AE04

Abasaglar je lek iz glupe biološki sličnih lekova.

Mehanizam dejstva

Insulin glargin je analog humanog insulina razvijen tako da ima slabu rastvorljivost pri neutralnom pH. Potpuno je rastvorljiv pri kiselom pH rastvoru Abasaglar rastvora za injekciju (pH=4). Nakon injiciranja u supkutano tkivo, kiseli rastvor se neutrališe, što dovodi do stvaranja mikroprecipitata iz kojih se male količine insulina glargina kontinuirano oslobađaju, obezbeđujući ravnomeran predvidljiv profil koncentracija/vreme, bez pikova i sa dugotrajnim delovanjem.

Insulin glargin se metaboliše do dva aktivna metabolita, M1 i M2 (videti odeljak 5.2).

Vezivanje za insulinski receptor

In vitro studije pokazale su da je afinitet insulina glargina i njegovih metabolita M1 i M2 za receptore humanog insulina sličan afinitetu humanog insulina.

Vezivanje za IGF-1 receptore: Afinitet insulina glargina za humane IGF-1 receptore približno je 5 do 8 puta veći od afiniteta humanog insulina (ali približno 70 do 80 puta manji nego afinitet IGF-1), dok se M1 i M2 vezuju za IGF-1 receptore afinitetom koji je neznatno manji u odnosu na afinitet vezivanja humanog insulina.

Ukupna terapijska koncentracija insulina (insulin glargina i njegovih metabolita) kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa I bila je značajno niža od koncentracije potrebne za zauzimanje polovine od maksimalno dostupnih vezivnih mesta IGF-1 receptora i za posledičnu aktivaciju mitogeno-proliferativnog puta preko IGF-1 receptora. Fiziološke koncentracije endogenog IGF-1 mogu aktivirati

Broj rešenja: 515-01-03904-15-001 od 29.08.2016. godine za lek Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL)

mitogeno-proliferativni put, međutim, terapijske koncentracije u insulinskoj terapiji, uključujući i terapiju lekom Abasaglar, značajno su niže od farmakoloških koncentracija koje su potrebne za aktivaciju IGF-1 metaboličkog puta.

Farmakodinamska dejstva

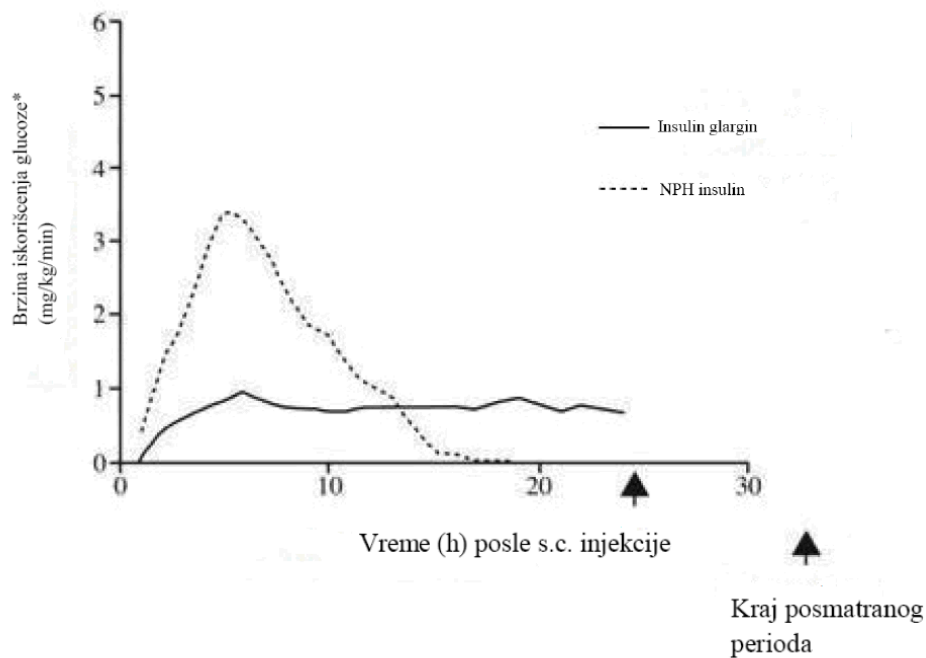
Primarna aktivnost insulina, uključujući i insulin glargin, je regulacija metabolizma glukoze. Insulin i njegovi analozi snižavaju nivo glukoze u krvi stimulacijom perifernog preuzimanja glukoze, posebno od strane skeletnih mišića i masnog tkiva, kao i inhibicijom produkcije glukoze od strane jetre. Insulin inhibira lipolizu u adipocitima, inhibira proteolizu i pojačava sintezu proteina.

U studijama kliničke farmakologije, intravenska primena insulin glargina i humanog insulina dovodila je do ekvipotentnih efekata kada su oni davani u istim dozama. Kao i kod svih ostalih insulina, na vremenski tok dejstva insulin glargina mogu da utiču fizička aktivnost i različiti drugi faktori.

U euglikemičkim "clamp" studijama, kod zdravih dobrovoljaca ili pacijenata sa dijabetesom tipa 1, brzina nastupanja dejstva supkutano primenjenog insulin glargina bila je manja nego kod humanog NPH insulina, njegov profil dejstva bio je ravnomeran i bez pika, a vreme njegovog dejstva produženo.

Sledeći grafikon prikazuje rezultate ispitivanja na pacijentima:

Slika 1. Profil aktivnosti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1



*određeno kao količina glukoze infundirane tako da se održava stalni nivo u plazmi (vrednosti za jednosatne intervale)

Broj rešenja: 515-01-03904-15-001 od 29.08.2016. godine za lek Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL)

Produženo dejstvo insulin glargina je u direktnoj vezi sa smanjenom brzinom resorpcije i podržava primenu leka jednom dnevno. Trajanje dejstva insulina i insulinskih analoga, poput insulina glargina, može se značajno razlikovati između različitih osoba, ili pak kod jedne iste osobe.

U kliničkoj studiji, simptomi hipoglikemije ili kontraregulatorni odgovor hormona bili su slični nakon intravenske primene insulin glargina i humanog insulina, i to kako kod zdravih dobrovoljaca, tako i kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1.

Klinička bezbednost i efikasnost

Dejstvo insulin glargina (primenjivan jednom dnevno) na dijabetesnu retinopatiju procenjivano je u otvorenoj petogodišnjoj NPH kontrolisanoj studiji (NPH primenjivan dva puta dnevno) kod 1024 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 kod kojih je progresija retinopatije za 3 ili više stepena na ETDRS skali (ispitivanje ranog lečenja dijabetičke retinopatije; eng. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) praćena na osnovu fotografije fundusa. Nisu primećene značajne razlike u progresiji dijabetesne retinopatije kad je primenjivan insulin glargin u odnosu na NPH insulin.

Sudija ORIGIN (smanjenje ishoda uz početnu intervenciju insulinom glarginom; eng. *Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention*) bila je multicentrična, randomizovana, 2x2 faktorska studija sprovedena kod 12537 ispitanika sa visokim kardiovaskularnim rizikom (CV) sa poremećajem nivoa glukoze natašte (IFG) ili poremećajem tolerancije na glukozu (IGT) (12% ispitanika) ili sa dijabetes melitusom tipa 2 lečeni primenom ≤ 1 oralnog antidijabetika (88% učesnika). Ispitanici su bili randomizovani (1:1) da primaju insulin glargin (n = 6264), titrirani da dostignu FPG ≤ 95 mg/dL (5,3 mM), ili su primali standardnu terapiju.

Prvi koprimaryni ishod efikasnosti bilo je vreme do prve pojave smrti, nefatalnog infarkta miokarda (MI) ili nefatalnog moždanog udara, a drugi koprimaryni ishod bilo je vreme do prve pojave bilo kojeg koprimarynog događaja, ili procedura revaskularizacije (koronarna, karotidna ili periferna), ili hospitalizacija zbog srčane slabosti.

Sekundarne mere ishoda uključivali su smrtnost od svih uzroka i kompozitni mikrovaskularni ishod.

Insulin glargin nije menjao relativni rizik od oboljevanja ili smrtni slučaj usled CV u odnosu na standardni nivo zdravstvene zaštite. Nisu primećene razlike između insulin glargina i standardnog lečenja za dva primarna ishoda, za bilo koju meru koja je bila sastavni deo navedenih ishoda, smrtnost zbog bilo kojeg uzroka niti kompozitni mikrovaskularni ishod.

Srednja doza insulin glargina na kraju ispitivanja bila je 0,42 jedinice/kg. Ispitanici su na početku ispitivanja imali medijanu vrednosti HbA1c od 6,4%, a medijana vrednosti HbA1c u toku terapije i tokom celokupnog perioda praćenja kretala se u rasponu od 5,9 do 6,4% u grupi koja je primala insulin glargin i od 6,2 do 6,6% u grupi koja je primala standardnu terapiju. Stopa javljanja teške hipoglikemije (broj pogođenih ispitanika na 100 ispitanik-godina izloženosti) bila je 1,05 u grupi koja je primala insulin glargin i 0,30 u grupi koja je primala standardnu terapiju, a stopa lakše hipoglikemije bila je 7,71 u grupi koja je primala insulin glargin i 2,44 u grupi koja je primala standardnu terapiju. U periodu od 6 godina, koliko je trajala studija, 42% ispitanika iz grupe koja je primala insulin glargin nije nikada imala hipoglikemiju.

Pri poslednjoj kontroli tokom lečenja zabeleženo je srednje povećanje telesne mase od 1,4 kg u odnosu na početnu vrednost u grupi koja je primala insulin glargin, kao i srednje smanjenje od 0,8 kg u odnosu na početnu vrednost u grupi koja je primala standardnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, pedijatrijski pacijenti (raspon godina od 6 do 15) sa dijabetesom tipa 1 (n = 349), bili su 28 nedelja na bazal-bolus insulinskom režimu, gde je regularni humani insulin primenjivan pre svakog obroka. Insulin glargin je primenjivan jednom dnevno pre spavanja, a NPH humani insulin jednom ili dva puta dnevno. U obe terapijske grupe primećena su slična dejstva na glikozilirani hemoglobin i incidenciju pojave simptomatske hipoglikemije, dok je vrednost glukoze natašte bila smanjena više u grupi koja je primala insulin glargin u odnosu na grupu koja je primala NPH insulin u odnosu na polazne vrednosti. Takođe je u grupi koja je primala insulin glargin bilo manje ozbiljnih hipoglikemija. Od pacijenata iz studije koji su bili na terapiji insulin glarginom 143 je nastavilo terapiju u nekontrolisanoj ekstenziji studije sa srednjim periodom praćenja od 2 godine. Nisu detektovani novi bezbednosni signali tokom ove produžene terapije insulin glarginom.

Takođe je sprovedena ukrštena (*crossover*) studija koja je poredila primenu insulin glargin i lispro insulin sa primenom NPH insulina i regularnog humanog insulina (svaka terapija je primenjivana 16 nedelja slučajnim redosledom) kod 26 adolescenata sa dijabetesom tipa 1, raspona godina od 12 do 18. Kao i u prethodno opisanoj pedijatrijskoj studiji, vrednost glukoze natašte bila je smanjena više u grupi koja je primala insulin glargin u odnosu na grupu koja je primala NPH insulin u odnosu na polazne vrednosti. Promene vrednosti HbA1c u odnosu na početne vrednosti bile su slične između terapijskih grupa; međutim, vrednosti glikemije zabeležene preko noći bile su značajno više u insulin glargin/lispro grupi nego u grupi NPH/regularni sa srednjom najnižom vrednošću od 5,4mM, u odnosu na 4,1mM. Analogno tome, incidencija noćne hipoglikemije bila je 32% u insulin glargin/lispro grupi u odnosu na 52% u NPH/regularni grupi.

Studija paralelnih grupa u trajanju od 24 nedelje sprovedena je kod 125 dece starosti 2 do 6 godina sa dijabetes melitusom tipa 1, poredeći insulin glargin primenjivan jednom dnevno ujutru sa NPH insulinom kao bazalnim insulinom primenjivanim jednom ili dva puta dnevno. Obe grupe su dobijale bolus insulin pre obroka. Primarni cilj ispitivanja, dokazati da insulin glargin nije inferioran u odnosu na NPH insulin kod svih hipoglikemija, nije ostvaren, a postojao je i trend povećanja učestalosti hipoglikemijskih događaja sa insulin glarginom (odnos insulin glargin:NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)). Varijabilnosti glikoziliranog hemoglobina i glukoze bile su uporedive u obe terapijske grupe. U ovoj studiji nisu detektovani novi bezbednosni signali.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Resorpcija

Kod zdravih osoba i pacijenata sa dijabetesom, koncentracije insulina u serumu ukazivale su na sporiju i mnogo dugotrajniju resorpciju, kao i izostanak pika nakon subkutane injekcije insulin glargina u poređenju sa humanim NPH insulinom. Koncentracije insulin glargina su na taj način bile konzistentne sa vremenskim profilom i farmakodinamskom aktivnošću. Slika 1 gore prikazuje profil delovanja insulin glargina i NPH insulina tokom vremena.

Insulin glargin, injiciran jednom dnevno, dostiže stanje ravnoteže u roku od 2-4 dana nakon prve doze.

Broj rešenja: 515-01-03904-15-001 od 29.08.2016. godine za lek Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL)

Biotransformacija

Nakon supkutane injekcije kod pacijenata koji boluju od dijabetesa, insulin glargin se brzo metaboliše na karboksilnom kraju beta lanca dajući dva aktivna metabolita M1 (21A-Gly-insulin) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). Glavni metabolit u plazmi je M1. Izloženost metabolitu M1 raste sa porastom primenjene doze insulin glargina.

Farmakokinetički i farmakodinamski nalazi ukazuju da je dejstvo supkutane injekcije insulin glargina primarno zasnovano na dejstvu metabolita M1. Kod većine ispitanika, prisustvo insulin glargina i metabolita M2 nije detektovano, a i u slučaju detekcije, zabeležene koncentracije bile su nezavisne od primenjene doze insulin glargina.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije instravenski primenjenog insulin glargina i humanog insulina bilo je uporedivo.

Posebne populacije

U kliničkim studijama, analiza po podgrupama bazirana na podeli po starosnoj dobi i polu nije ukazivala na bilo kakvu razliku u bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata lečenih insulin glarginom u poređenju sa celokupnom populacijom ispitivanom u studiji.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika kod dece uzrasta od 2 do manje od 6 godina sa dijabetes melitusom tipa 1 procenjivana je u jednoj kliničkoj studiji (videti odeljak 5.1). Najniže koncentracije leka pre sledeće doze insulin glargina u plazmi i njegovih glavnih M1 i M2 metabolita merene su kod dece na terapiji insulin glarginom i tada je otkriveno da su obrasci koncentracije u plazmi slični onima kod odraslih i ne pružaju nikakav dokaz o akumulaciji insulin glargina ili njegovih metabolita tokom hronične primene.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Rezultati prekliničkih ispitivanja bazirani na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke podnošljivosti, toksičnosti kod ponavljane primene, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti pokazuju da ne postoje posebne opasnosti za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

cink-oksidi
m-krezol
glicerol
hlorovodonična kiselina
natrijum-hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa bilo kojim drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe uloška nakon prvog korišćenja

Proizvod se može čuvati najduže 28 dana na temperaturi do 30°C i zaštićen od direktnih izvora toplote i direktne sunčeve svetlosti. Pen sa uloškom u upotrebi ne sme se čuvati u frižideru. Poklopac pena mora se vratiti nazad nakon svake injekcije radi zaštite od svetlosti.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Neotvoreni ulošci:

Čuvati u frižideru (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Nemojte čuvati lek Abasaglar u neposrednoj blizini pregrade za zamrzavanje, kao ni pored drugih zamrznutih pakovanja.

Čuvati uložak u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ulošci u upotrebi:

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja videti deo 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

3 mL rastvora u ulošku (od bezbojnog stakla tipa 1) sa klipom (od hlorbutil gume) i laminiranim gumenim čepom od poliizoprena i brombutil gume sa aluminijumskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 uložaka i Uputstvo za lek.

6.6 Uputstvo za korišćenje, rukovanje i odlaganje

Lek Abasaglar se ne sme mešati sa bilo kojim drugim insulinom niti se sme razblaživati. Mešanje ili razblaživanje može da promeni njegov profil vreme/dejstvo, a mešanje može da dovede do precipitacije.

Insulinski pen

Lek Abasaglar uloške treba koristiti isključivo sa penom za višekratnu upotrebu preporučenim za upotrebu sa insulinskim ulošcima kompanije Lilly (videti odeljak 4.4).

Pen treba koristiti u skladu sa preporukama datih od strane proizvođača tog medicinskog sredstva.

Uputstva proizvođača za upotrebu pena moraju se pažljivo proučiti za umetanje uloška, stavljanje igle i primenu injekcije insulina.

Ako je pen oštećen ili ako ne funkcioniše ispravno (usled mehaničkih defekata) treba ga odbaciti i upotrebiti novi pen za insulin.

Ako pen ne funkcioniše dobro (videti uputstva za upotrebu pena), rastvor se može izvući iz uloška pomoću šprica (pogodan za davanje insulina sa 100 j./mL), i injekcija primeniti na taj način.

Važno je uveriti se da špric ne sadrži tragove bilo kojeg drugog materijala.

Uložak

Broj rešenja: 515-01-03904-15-001 od 29.08.2016. godine za lek Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL)

Pregledati uložak pre upotrebe. Uložak se sme upotrebiti samo ako je rastvor bistar, bezbojan i bez vidljivih čestica i ako je konzistencije slične vodi. Pošto je Abasaglar rastvor, ne zahteva resuspenziju pre upotrebe. Mehurići vazduha moraju biti uklonjeni iz uložka pre injiciranja sadržaja (videti instrukcije za upotrebu pena).

Pen sme da koristi samo jedna osoba (pacijent) radi sprečavanja širenja eventualnih bolesti.

Prazni ulošci ne smeju se ponovo puniti i moraju se odlagati na pravilan način. Oznake na insulinu se moraju proveriti pre svake injekcije da bi se izbegla slučajna zamena insulin glargina i ostalih insulina (videti odeljak 4.4.).

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ELI LILLY (SUISSE) SA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Vladimira Popovića 38-40, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL) 515-01-03904-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Abasaglar[®], rastvor za injekciju u ulošku, 5 x 3mL, (100j./mL).....29.08.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2016.