

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lantus® SoloStar®, 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: insulin glargin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 100 jedinica (j.) insulin glargina* (što odgovara 3,64 mg). Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora za injekciju, što odgovara 300 jedinica.

*Insulin glargin je proizveden tehnologijom rekombinantne DNK, na bakteriji *Escherichia coli*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor, bez mehaničkih onečišćenja.

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

Lek Lantus sadrži insulin glargin, analog insulina sa produženim trajanjem dejstva. Primenjuje se jednom dnevno u bilo koje vreme, ali u isto vreme svakog dana.

Režim (doza i vreme) primene leka Lantus prilagođavaju se kod svakog pacijenta pojedinačno. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, lek Lantus se takođe može dati i u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima. Jačina leka izražena je u jedinicama. Ove jedinice se isključivo odnose na lek Lantus i nisu iste kao internacionalne jedinice (i.j.) ili jedinice koje označavaju jačinu drugih insulinskih analoga (videti odeljak 5.1).

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina starosti)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, potrebe za insulinom mogu biti smanjene zbog smanjenog kapaciteta glukoneogeneze i smanjenog metabolizma insulina.

Pedijatrijska populacija

- Adolescenti i deca uzrasta od 2 godine i starija

Bezbednost i efikasnost leka Lantus utvrđena je kod adolescenata i dece uzrasta 2 godine i starije (videti odeljak 5.1). Režim doziranja (doza i vreme) treba da se individualno prilagode.

- Deca mlađa od 2 godine

Bezbednost primene i efikasnost leka Lantus nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prevođenje sa drugih insulina na Lantus

Kada se menja režim lečenja i prelazi sa srednje- ili dugo-delujućeg insulina na primenu leka Lantus, može biti neophodna promena doze bazalnog insulina, uz istovremeno prilagođavanje doze pratećih antidijabetika (ovo se odnosi na dozu i vreme dodatnih regularnih insulina ili brzo delujućih analoga insulina, ili pak dozu oralnih antidijabetika).

Prevođenje sa primene NPH insulina dva puta dnevno na lek Lantus

Da bi se smanjio rizik od noćne i rane jutarnje hipoglikemije, pacijenti koji menjaju režim primene svog osnovnog (bazalnog) insulina sa dva puta dnevno NPH insulina na režim primene leka Lantus jednom dnevno, treba da smanje svoju dozu bazalnog insulina za 20-30% u toku prvih nedelja lečenja.

Prevođenje sa insulina glargina jačine 300 jedinica/mL na lek Lantus

Lek Lantus i lek Toujeo (insulin glargin 300 jedinica/mL) nisu bioekvivalentni i nisu direktno međusobno zamenjivi. Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, pacijenti koji menjaju svoj režim uzimanja bazalnog insulina sa uzimanja insulina glargina 300 jedinica/mL jednom dnevno na režim uzimanja leka Lantus jednom dnevno, treba da smanje svoju dozu za približno 20%.

U toku prvih nedelja to smanjenje mora, makar delimično, da bude kompenzovano povećanjem doza insulina za vreme obroka, dok se posle toga terapijski režim podešava pojedinačno za svakog pacijenta.

Preporučuje se pažljivo praćenje metabolizma za vreme prelaska, kao i u prvim nedeljama nakon toga.

Sa poboljšanjem metaboličke kontrole i povećanjem osetljivosti na insulin, može biti neophodno dalje prilagođavanje režima doziranja. Takvo prilagođavanje može takođe da bude neophodno npr. i u slučajevima u kojima dođe do promene telesne mase pacijenta ili pak do promene njegovih životnih navika, promene vremena primene doze insulina ili drugih proisteklih okolnosti koje dovode do povećane sklonosti ka javljanju hipo- ili hiperglikemije (videti odeljak 4.4).

Slično drugim analogima insulina, pacijenti na visokim dozama insulina zbog prisustva antitela na humani insulin mogu povoljnije da reaguju na lek Lantus.

Način primene

Lek Lantus se primenjuje supkutano.

Lek Lantus se ne sme dati intravenski. Produženo dejstvo leka Lantus zavisi od njegove injekcije u supkutano tkivo. Intravenska primena uobičajene supkutane doze može da dovede do teške hipoglikemije.

Nema klinički značajnih razlika u koncentraciji insulina u serumu i glukoze u krvi posle supkutane primene leka Lantus u predelu abdomena, deltoidnog mišića ili butine. Injekciona mesta se moraju rotirati (menjati) u okviru injekcione površine sa svakom sledećom injekcijom kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kutane amiloidoze (videti odeljke 4.4 i 4.8).

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

Lek Lantus SoloStar, 100 jedinica /mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom peni namenjen je isključivo za supkutanu primenu.

Pre upotrebe SoloStar pena potrebno je pažljivo pročitati Uputstvo za lek priloženo uz lek (videti odeljak 6.6).

**Lek Lantus, 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u bočici, nije registrovan u Republici Srbiji.*

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

Praćenje

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Lek Lantus nije lek izbora u terapiji dijabetesne ketoacidoze. Umesto njega, u takvim slučajevima preporučuje se intravensko davanje regularnog insulina.

U slučajevima nedovoljne kontrole glukoze ili sklonosti ka epizodama hiper- ili hipoglikemije, pridržavanje pacijenta propisanom režimu upotrebe, pravilan izbor injekcionih mesta i pravilna tehnika injiciranja, kao i svi drugi faktori, moraju biti razmotreni pre nego što se uzme u obzir prilagođavanje doze leka.

Prevođenje pacijenata na drugu vrstu insulina ili insulin drugog proizvođača treba da bude urađeno pod strogim medicinskim nadzorom i može zahtevati promenu doze. Promene u jačini, vrsti (proizvođaču), tipu (regularni, NPH, lente, dugog dejstva itd.), poreklu (životinjski, humani, humani insulinski analog) i/ili načinu proizvodnje mogu dovesti do potrebe za promenom doze.

Pacijenti moraju biti upućeni da neprekidno menjaju mesto ubrizgavanja kako bi smanjili rizik od nastanka lipodistrofije i kutane amiloidoze. Na mestima na kojima su se javile te reakcije moguć je potencijalni rizik od odložene resorpcije insulina i pogoršanja kontrola glikemije nakon primene injekcija insulina. Zabeleženo je da iznenadna promena mesta ubrizgavanja i primena na nezahvaćenom području dovodi do hipoglikemije. Nakon promene mesta ubrizgavanja preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagođavanje doze antidijabetičkih lekova.

Hipoglikemija

Vreme pojave hipoglikemije zavisi od profila dejstva insulina i stoga može da se promeni kada dođe do promene terapijskog režima. Zbog obezbeđenja kontinuiranog oslobađanja insulina pri primeni leka Lantus, može se očekivati da će manje dolaziti do noćnih, a više do jutarnjih hipoglikemija.

Neophodan je naročit oprez i učestalije određivanje koncentracije glukoze kod pacijenata kod kojih epizode hipoglikemije mogu da budu od posebnog kliničkog značaja, kao što su npr. pacijenti sa značajnom stenozom koronarnih arterija ili krvnih sudova koji snabdevaju mozak (rizik od srčanih ili cerebralnih komplikacija 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 se dešava kod sledećih pacijenata:

- kod kojih je kontrola glikemije značajno poboljšana,
- kod kojih se hipoglikemija razvija postepeno,
- koji su starije životne dobi,
- posle prevođenja sa insulinom životinjskog porekla na humani insulin,
- kod kojih je prisutna autonomna neuropatija,
- sa dugotrajnim dijabetesom u anamnezi,
- koji pate od psihijatrijskih oboljenja,

- koji primaju istovremenu terapiju nekim drugim lekovima (videti odeljak 4.5).

Takva stanja mogu da dovedu do teške hipoglikemije (sa mogućim gubitkom svesti) pre nego što pacijenti i postanu svesni hipoglikemije.

Produženo delovanje supkutano primenjenog insulina glargina može da uspori oporavak od hipoglikemije.

Ukoliko su nađene normalne ili smanjene koncentracije glikoziliranog hemoglobina, moraju se uzeti u obzir moguće ponavljane (rekurentne) i neprepoznate (naročito noćne) epizode hipoglikemije.

Za smanjenje rizika od pojave hipoglikemije neophodno je da se pacijent pridržava režima doziranja i ishrane, pravilno primenjuje insulin i da prepozna simptome hipoglikemije. Faktori koji povećavaju sklonost ka 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 stresogenih faktora),
 - neuobičajena, povećana ili produžena fizička aktivnost,
 - interkurentna oboljenja (npr. povraćanje, dijareja),
 - neadekvatan unos hrane,
 - propušteni obroci,
 - konzumiranje alkohola,
 - neki nekompenzovani endokrini poremećaji (npr. hipotireoidizam i insuficijencija prednjeg režnja hipofize ili kore nadbubrega),
- istovremena terapija nekim drugim lekovima (videti odeljak 4.5).

Istovremena (prateća) oboljenja

Istovremena (prateća) oboljenja zahtevaju intenzivan metabolički monitoring. U mnogim slučajevima indikovano je određivanje ketonskih tela u urinu, a često je neophodno i prilagođavanje doze insulina. Potrebe za insulinom su često povećane. Pacijenti sa tipom 1 dijabetesa moraju da nastave sa unosom barem malih količina ugljenih hidrata i to redovno, čak i u sličajevima kada nisu u stanju da jedu ili mogu da unesu samo malo hrane, ili kada povraćaju i slično, i nikad ne smeju da izostave upotrebu insulina.

Antitela na insulin

Primena insulina može izazvati stvaranje antitela na insulin. U retkim slučajevima, zbog prisustva ovih antitela, može biti neophodno prilagođavanje doze kako bi se korigovala tendencija ka hipo- i hiperglikemiji (videti odeljak 5.1).

Rukovanje penom

Lek Lantus SoloStar, 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu namenjen je isključivo za supkutanu primenu. Pre upotrebe SoloStar pena, mora se pažljivo proučiti uputstvo za upotrebu koje je sastavni deo Uputstva za lek. SoloStar pen se mora koristiti u skladu sa preporukama iz uputstva za upotrebu (videti odeljak 6.6).

Medicinske greške

Registrovani su slučajevi medicinskih grešaka nenamerne primene drugih insulina, posebno kratkododelujućih insulina, umesto insulina glargina. Oznake na insulinu se moraju proveriti pre svake injekcije da bi se izbegla slučajna zamena insulina glargina i ostalih insulina.

Istovremena upotreba leka Lantus 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 Lantus i pioglitazona. Ako se kombinacija koristi, kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije poput porasta telesne mase i edema. Upotrebu pioglitazona treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja kardioloških simptoma.

Pomoćna supstanca

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma 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.

Supstance koje mogu da pojačaju uticaj na smanjenje koncentracije glukoze u krvi i da povećaju sklonost ka hipoglikemiji obuhvataju oralne antidijabetike, inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), dizopiramid, fibrate, fluoksetin, inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitore), pentoksifilin, propoksifen, salicilate i sulfonamidske antibiotike.

Supstance koje mogu da smanje dejstvo na smanjenje koncentracije glukoze u krvi obuhvataju kortikosteroide, danazol, diazoksid, diuretike, glukagon, izoniazid, estrogene i progestagene, derivate fenotiazina, somatropin, simpatikomimetike (npr. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin), tiroidne hormone, atipične antipsihotike (npr. klopazin i olanzapin) i inhibitore proteaze.

Beta blokatori, klonidin, soli litijuma ili alkohol mogu ili da pojačaju ili da oslabe dejstvo insulina na smanjenje koncentracije glukoze. Pentamidin može da izazove hipoglikemiju, koja ponekad može da bude praćena hiperglikemijom.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni podaci o izloženosti insulin glarginu iz kontrolisanih kliničkih studija primene ovog insulina u trudnoći. Velika količina podataka kod trudnica (više od 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuje na postojanje specifičnih neželjenih dejstava na trudnoću, ni specifičnih malformativnih dejstava niti fetoneonatalne toksičnosti insulin glargina. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost.

Ukoliko je klinički opravdano, upotreba leka Lantus se može razmatrati tokom trajanja trudnoće.

Za pacijentkinje sa prethodnim ili gestacijskim dijabetesom bitno je da se tokom trudnoće održava dobra metabolička kontrola kako bi se sprečila pojava neželjenih ishoda povezanih sa hiperglikemijom. Potrebe za insulinom mogu da budu smanjene u prvom trimestru i, uopšte uzev, povećane u toku drugog i trećeg trimestra. Neposredno posle porođaja, potrebe za insulinom brzo se smanjuju (otuda nastaje rizik od hipoglikemije). Važna je pažljiva kontrola koncentracije glukoze.

Dojenje

Nije poznato da li se insulin glargin izlučuje u majčino 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.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost pacijenta da se koncentriše i pravovremeno reaguje može biti umanjena 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 upravljanja vozilima i rukovanja mašinama).

Pacijentima treba savetovati da preduzmu sve mere u izbegavanju stanja hipoglikemije za vreme upravljanja vozilom. To je posebno važno za one kod kojih su umanjeni ili odsutni upozoravajući simptomi hipoglikemije ili pak kod onih koji pate od čestih epizoda hipoglikemije. Treba razmotriti da li je preporučljivo u takvim okolnostima upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Hipoglikemija (veoma česta), po pravilu najčešće neželjeno dejstvo terapije insulinom, može da se javi ako je doza insulina previsoka u odnosu na potrebe za insulinom (videte odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sledeća neželjena dejstva vezana za terapiju insulinom, zabeležena tokom kliničkih ispitivanja, prikazana su po klasama sistema organa i po opadajućoj učestalosti (veoma često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; veoma retko: $< 1/10000$; nepoznato: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem redosledu ozbiljnosti.

MedDRA Klase sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema				Alergijske reakcije		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija					
Poremećaji nervnog sistema					Disgeuzija	
Poremećaji oka				Poremećaj vida Retinopatija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Lipohipertrofija	Lipoatrofija			Kutana amiloidoza
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva					Mialgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Reakcije na mestu ubrizgavanja		Edem		

Opis odabranih neželjenih reakcija

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 neuroglikopenije. Po pravilu, što je veći i brži pad koncentracije glukoze u krvi, to je izraženiji fenomen kontraregulacije i njegovi simptomi (videti odeljak 4.4).

Poremećaji imunskog sistema

Trenutne alergijske reakcije na insulin se retko javljaju. Ovakve reakcije na insulin (uključujući i insulin glargin) ili neku od pomoćnih supstanci mogu, na primer, biti praćene generalizovanim kožnim reakcijama, angioedemom, bronhospazmom, hipotenzijom i šokom, a mogu da budu opasne po život.

Poremećaji oka

Izrazite promene u kontroli glikemije mogu da izazovu privremeni poremećaj vida, kao posledicu privremene promene otečenosti (turgiditeta) i refrakcionog indeksa sočiva.

Dugotrajno poboljšanje kontrole glikemije smanjuje rizik od progresije dijabetesne retinopatije. Međutim, intenziviranje insulinske terapije sa naglim poboljšanjem kontrole 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 kože i potkožnih tkiva

Na mestu injekcije može doći do lipodistrofije i kutane amiloidoze koja može da odloži lokalnu resorpciju insulina. Neprestano menjanje mesta primene injekcije unutar preporučenih injekcionih područja može da pomogne u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (videti odeljak 4.4).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Reakcije na mestu ubrizgavanja obuhvataju crvenilo, bol, svrab, osip, otok ili inflamaciju. Većina manjih reakcija na insulin na mestu ubrizgavanja obično nestaje u roku od nekoliko dana do nekoliko nedelja.

Insulin može, mada retko, da izazove retenciju natrijuma i edem, pogotovo u slučajevima kad je intenziviranje insulinske terapije dovelo do popravljavanja prethodno nedovoljne metaboličke kontrole.

Pedijatrijska populacija

Profil bezbednosti kod dece i adolescenata (≤ 18 godina starosti), po pravilu se ne razlikuje od profila bezbednosti kod odraslih pacijenata.

Kod dece i adolescenata (≤ 18 godina starosti), prema podacima postmarketinškog praćenja, relativno češće su prijavljivane reakcije na mestu injiciranja (bol i reakcije na mestu injektovanja) i kožne reakcije (osip, urtikarija) nego kod odraslih pacijenata.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o bezbednosti primene leka kod dece mlađe od 2 godine.

Prijavljivanje 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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje insulinom može da dovede do teške, i ponekad dugotrajne hipoglikemije, koja može biti i opasna po život.

Terapija

Blage epizode hipoglikemije mogu se obično lečiti oralnim uzimanjem ugljenih hidrata. Istovremeno, može biti neophodno i prilagođavanje doze leka, rasporeda i vrste obroka ili fizičke aktivnosti.

Teže epizode sa komom, konvulzijama 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 posle očiglednog 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 šifra: A10AE04

Mehanizam dejstva

Insulin glargin je analog humanog insulina razvijen tako da ima slabu rastvorljivost pri neutralnom pH. Potpuno je rastvorljiv pri kiselom pH rastvora, kakav je Lantus rastvor za injekciju (pH=4). Posle 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 insulin receptore: *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 za IGF-1 receptore vezuju 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 manja 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. Fiziološka koncentracija endogenog IGF-1 može aktivirati mitogeno-proliferativni put, međutim, terapijske koncentracije u insulinskoj terapiji, uključujući i terapiju lekom Lantus, značajno su manje od farmakoloških koncentracija koje su potrebne za aktivaciju IGF-1 puta.

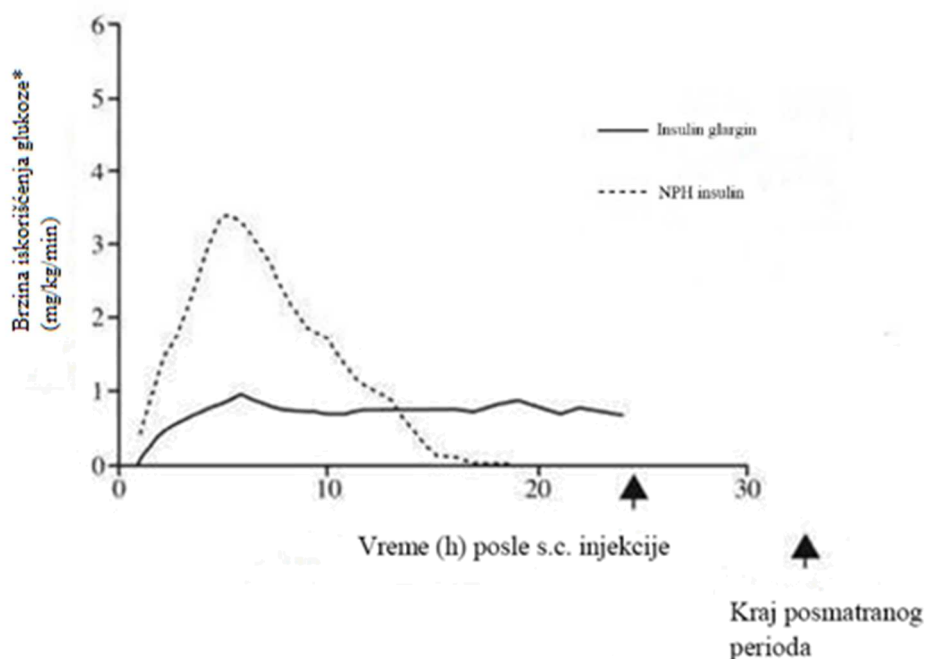
Primarna aktivnost insulina, uključujući i insulin glargin, je regulacija metabolizma glukoze. Insulin i njegovi analozi smanjuju koncentraciju glukoze u krvi stimulacijom preuzimanja glukoze na periferiji, posebno od strane skeletnih mišića i masnog tkiva, kao i inhibicijom produkcije glukoze od strane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

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

U euglikemijskim „clamp“ studijama, kod zdravih dobrovoljaca ili pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, brzina nastupa dejstva supkutano primenjenog insulina glargina bila je sporija od humanog NPH insulina, njegov profil dejstva bio je ravnomeran i bez pika, a vreme njegovog dejstva produženo.

Sledeći grafikon prikazuje rezultate ispitivanja na pacijentima:

Profil aktivnosti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1



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

Produženo dejstvo insulina glargina je u direktnoj vezi sa smanjenom brzinom resorpcije i podržava koncept primene leka jednom dnevno. Vremenski tok dejstva insulina i insulinskih analogata, kao što je npr. insulin glargin, može značajno da varira kod različitih osoba, ili pak kod jedne iste osobe.

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

U kliničkim studijama su zabeležena antitela koja reaguju sa humanim insulinom i insulinom glarginom sa istom učestalošću u obe grupe pacijenata i u grupi sa NPH-insulinom i u grupi sa insulinom glarginom.

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

Studija ORIGIN (engl. *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) je multicentrična, randomizovana, studija 2x2 faktorskog dizajna sprovedena kod 12537 učesnika sa visokim kardiovaskularnim (KV) rizikom sa poremećenom glukozom našte (IFG) ili poremećenom tolerancijom na glukozu (IGT) (12% učesnika) ili sa dijabetes melitusom tip 2 lečenim sa ≤ 1 oralnim antidijabetikom (88% učesnika). Učesnici su randomizovani (1: 1) za primanje insulina glargina ($n = 6264$), titrirani tako da se dostigne FPG ≤ 95 mg/dL (5,3 mM) ili za standardnu negu ($n = 6273$).

Prvi koprimaryni ishod efikasnosti bio je vreme do prvog pojavljivanja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (KV), infarkta miokarda (IM) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (MI), a drugi

rezultat primarne efikasnosti je bio vreme do prvog pojavljivanja bilo kog prvog koprimarynog događaja ili postupka revaskularizacije (koronarna, karotidna ili periferna), ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije.

Sekundarni parametri praćenja ishoda uključuju smrtnost od svih uzroka i kompozitni mikrovaskularni ishod.

Kod pacijenata sa insulin glarginom se nije promenio relativni rizik za KV bolest i KV smrtnost u poređenju sa pacijentima sa standardnom negom. Nije bilo razlike između grupe sa insulin glarginom i grupe sa standardnom negom po pitanju koprimarynih ishoda; za bilo koju komponentu krajnje tačke koja sadrži ove ishode; za sve uzroke smrtnosti; ili za kompozitni mikrovaskularni ishod.

Srednja doza insulina glargina na završetku studije bila je 0,42 jedinica/kg. Na početku, učesnici su imali srednju vrednost HbA1c od 6,4%, a srednja vrednost HbA1c na terapiji se kretala od 5,9 do 6,4% u grupi sa insulin glarginom i 6,2% do 6,6% u grupi sa standardnom negom tokom trajanja praćenja. Stopa teške hipoglikemije (pogođeni učesnici na 100 učesnika usled višegodišnje izloženosti) su bili 1,05 za grupu sa insulin glarginom i 0,30 za grupu sa standardnom negom i stopa potvrđene lakše hipoglikemija je bila 7,71 u grupi sa insulin glarginom i 2,44 u grupi sa standardnom negom. U toku ove šestogodišnje studije, 42% učesnika u grupi sa insulin glarginom nije doživljavala bilo kakvu 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 (uzrast od 6 do 15 godina) 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 incidencu pojave simptomatske hipoglikemije, dok je vrednost glukoze našte bila smanjena više u grupi na insulin glarginu naspram grupe na NPH insulinu u odnosu na polazne vrednosti. Takođe je u grupi na insulin glarginu 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 glargina.

Takođe je sprovedena ukrštena (engl. *crossover*) studija koja je poredila insulin glargin plus insulin lispro sa NPH insulinom plus regularni humani insulin (svaka terapija je primenjivana 16 nedelja slučajnim redosledom) kod 26 adolescenata sa dijabetesom tipa 1, raspona godina od 12 do 18. Kao i u gore opisanoj pedijatrijskoj studiji, koncentracija glukoze našte bila je smanjena više u grupi koja je primala insulin glargin u odnosu na grupu koja je primala NPH insulinu u odnosu na polazne vrednosti. Promene vrednosti HbA1c u odnosu na polazne 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 5,4 mM u odnosu na 4,1 mM. Analogno tome, incidenca 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 uzrasta 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, dokazivanje neinferiornosti insulin glargina u odnosu na NPH insulin kod svih hipoglikemija, nije ostvaren, a postojao je i trend povećanja učestalosti hipoglikemijskih događaja sa insulin glarginom (insulin glargin:NPH stopa koeficijenta (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. Farmakokinetički podaci

Kod zdravih osoba i pacijenata sa dijabetesom, koncentracije insulina u serumu ukazivale su na sporiju i mnogo dugotrajniju resorpciju, kao i izostanak pika posle supkutane injekcije insulin glargina u poređenju sa humanim NPH insulinom. Koncentracije insulin glargina su na taj način bile konzistentne sa vremenskim profilom i farmakodinamskom aktivnošću. Napred navedeni grafikon pokazuje profil aktivnosti insulin glargina i NPH insulina tokom vremena.

Insulin glargin, injektovan jednom dnevno, dostiže stanja ravnoteže u roku od 2-4 dana posle prve doze.

Kada su primenjeni intravenski, poluvremena eliminacije insulin glargina i humanog insulina bila su komparabilna.

Nakon supkutane injekcije leka Lantus kod zdravih osoba i 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 cirkulišući metabolit u plazmi je M1. Izloženost metabolitu M1 raste sa porastom primenjene doze leka Lantus. Farmakokinetički i farmakodinamski nalazi ukazuju da je dejstvo supkutane injekcije leka Lantus 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 leka Lantus.

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 populacijom celokupne ispitivane grupe.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika kod dece uzrasta od 2 do nepunih 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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Cink-hlorid
Metakrezol
Glicerol 85%
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Penovi u upotrebi:

Lek se može čuvati maksimalno 4 nedelje na temperaturi do 30°C i udaljen od direktnih izvora toplote i direktne svetlosti.

Napunjeni injekcioni pen u upotrebi se ne sme čuvati u frižideru.

Zatvarač pena se mora vratiti nazad nakon svake injekcije radi zaštite od svetlosti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvoreni injekcioni penovi koji nisu u upotrebi:

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati i ne stavljati neposredno uz pregradu za zamrzavanje ili rashladni uložak.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Napunjeni injekcioni penovi u upotrebi:

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojni, stakleni (tip I) uložak sa potisnim klipom od brombutil gume i aluminijumskom kapicom sa insertovanim gumenim čepom od izopren gume (spoljašnja strana) i brombutil gume (u kontaktu sa proizvodom) sa 3 mL rastvora za injekciju.

Uložak je ugrađen u injekcioni pen za jednokratnu upotrebu.

Igle nisu sastavni deo pakovanja.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 napunjenih injekcionih penova i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Proverite uložak pre upotrebe. Sme se upotrebljavati samo ako je rastvor bistar, bezbojan, ako ne sadrži vidljive čestice i ako ima konzistenciju sličnu vodi. Pošto je Lantus rastvor, ne zahteva resuspenziju pre upotrebe.

Lek Lantus 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.

Oznake na insulinu se moraju proveriti pre svake injekcije da bi se izbegla slučajna zamena insulin glargina i ostalih insulina (vidi odeljak 4.4).

Lantus SoloStar, 100 j./mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu je prikladan isključivo za supkutanu upotrebu.

Pre prve upotrebe, pen se mora držati na sobnoj temperaturi tokom 1-2 sata.

Prazni penovi se nikada ne smeju ponovo upotrebljavati i moraju se odbacivati u skladu sa propisima.

U cilju izbegavanja transmisije bolesti, pen sme da koristi samo jedan pacijent.

Pre korišćenja SoloStar pena mora se pažljivo pročitati Uputstvo za upotrebu, koje je sastavni deo Uputstva za lek.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000454935 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.04.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.

NAPOMENA: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 001005765 2024 59010 003 000 515 052 04 001 od 12.04.2024. godine