ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) 100 U/mL раствор за инјектирање во патрон.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој mL содржи 100 units (единици) инсулин гларгин* (еквивалентен на 3.64 mg).

Секој патрон содржи по 3 mL раствор за инјектирање, еквивалентен на 300 units (единици).

* произведен со рекомбинантна ДНК технологија кај *Escherichia coli.*

За комплетна листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање (инјекција).

Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија за дијабетес мелитус кај возрасни, адолесценти и деца од 2 години и постари.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) содржи инсулин гларгин, инсулински аналог и има продолжено дејство.

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) треба да се зема еднаш дневно во било кој временски период секој ден во исто време.

Режимот на дозата на лекот (доза и време) треба да бидат приспособени индивидуално. Кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус, АБАСАГЛАР може да се дава заедно со активни антидијабетски лекови за орална употреба.

Јачината на овој лек е изразена во единици. Овие единици се исклучиво за инулин гларгин и не се еднакви со IU или единиците кои треба да ја покажат јачината на другите инсулински аналози (видете дел 5.1).

Посебни популации

Постара популација (≥65 години)
Кај постарото население, забрзаното влошување на функцијата на бубрезите може да доведе до постојано намалување на потребите за инсулин.

Бубрежно нарушување
Кај пациенти со бубрежно нарушување, потребите за инсулин можат да бидат намалени поради намалениот метаболизам на инсулинот.

Нарушување на црн дроб
Кај пацeнти кои имаат нарушување на црниот дроб, потребите за инсулин можат да бидат намалени поради намален капцитет на глуконеогенезата и намален метаболизам на инсулинот.

Педиатриска популација

Адолесценти и деца на возраст од 2 години и постари
Безбедноста и ефикасноста на инсулин гларгин е утврдена кај адолесценти и деца на возраст од 2 години и постари (видете дел 5.1). Дозниот режим (доза и време) треба да биде индивидуално прилагоден.

Деца под 2 години
Безбедноста и ефикасноста на инсулин гларгин не е утврдена кај деца под 2 години. Нема достапни податоци.

Префрлување од други инсулини на АБАСАГЛАР (ABASAGLAR)

Кога се врши префрлување на режимот на терапија од инсулин со средно или долго дејство со режим на инсулин АБАСАГЛАР (ABASAGLAR), може да има потреба од промена на дозата на основниот инсулин и прилагодување на комбинацијата со антидијабетска терапија (дозата и времето на дополнителните регуларни инсулини или брзо-дејствувачки инсулински аналози или дозатата на оралните антидијабетици).

Префрлување од NPH инсулин кој се зема два пати дневно на АБАСАГЛАР (ABASAGLAR)

За да се намали ризикот од ноќна или утринска хипогликемија, пациентите кои го менуваат нивниот режим на основен инуслин од инсулинот НПХ(NPH) примен два пати дневно на режим со АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) примен еднаш дневно, треба да ја намалат дневната доза на основниот инсулин до 20-30 % во првите недели од терапијата.

Префрлување од инсулин гларгин 300 units/ml на АБАСАГЛАР (ABASAGLAR)

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) и Toujeo (инсулин гларгин 300 units/ml) не се биоеквивалентни и не се директно заменливи. За да се намали ризикот од хипогликемија, пациентите кои го менуваат нивниот основен инсулински режим од инсулински режим со примена на инсулин гларгин 300 units/ml еднаш дневно на режим со АБАСАГЛАР даден еднаш дневно, треба да ја намалат дозата соодветно 20%.

За време на првите недели намалувањето барем делумно, треба да компензира со зголемување на инсулинот за време на оброк. После овој период режимот треба да се прилагоди индивидуално.

Се препорачува мониторирање на метаболизмот за време на префрлувањето како и во првите недели.

Поради подобрената контрола на метабилизмот која може да резултира со зголемена инсулинска сензитивност може да има потреба од понатамошна промена на дозниот режим. Приспособување на дозата може да биде потребна на пример ако кај пациентот има промена во тежината и начинот на живот, промена во времето на земање на дозата на инсулин или други околности кои би ја зголемиле подложноста на хипогликемија или хипергликемија (видете дел 4.4).

Пациентите со високи дози на инсулин поради антитела на хуман инсулин може да имаат подобрен инсулински одговор со АБАСАГЛАР (ABASAGLAR).

Начин на примена

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) се администрира поткожно.

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) не треба да се администрира интравенски. Продолженото дејство на инсулин гларгин зависи од неговото инјектирање во поткожното ткиво. Интравенската администрација на вообичаената поткожна доза може да резултира во сериозна хипогликемија.

Нема значајни клинички разлики помеѓу серумскиот инсулин или нивоата на гликоза после администрација на инсулинот гларгин во абдомен, рамена или бутови.

Местото за инјектирање секогаш треба да се менува во истиот предел со цел да се намали ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (види дел 4.4 и 4.8).

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) не треба да се меша или раствора со друг инулин. Мешањето или растворањето може да направи промени во времето/дејството на инсулинот, а мешањето може да предизвика таложење.

За повеќе детали за употреба, видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

Преосетливоста кон активната состојка или некој од ексципиенсите се наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и серискиот број на администрираниот производ треба јасно да се запишат.

Дијабетична кетоацидоза

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) не е правилниот избор на инсулин за третирање на дијабетичка кетоацидоза. Во такви случаи се препорачува инсулин администриран интравенски.
Инсулински потреби и дозно прилагодување

Во случај на недоволна контрола на гликозата или можност за појава на епизоди на хипергликенија или хипогликемија, придржувањето на пациентот на препишаниот дозен режим, местото на инјектирање, соодветната техника за инјектирање и други релевантни фактори мора да бидат разгледани пред да се направат промени во дозата.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Кога се врши промена на типот или брендот на инсулин кој го примаат пациентите, потребен е строг медицински надзор. Промени во јачината, брендот (производителот), типот на инсулин (регуларен, NPH, lente, долго-дејствувачки и т.н.), потеклото (животински, хуман, аналог на хуман инсулин) и/или методот на производство, може да резултира со промени во дозата.

Хипогликемија

Времето на појава на хипогликемија зависи од профилот на дејство на употребениот инсулин и може да се промени кога режимот на дозирање е сменет. Заради поголемото внесување на одржлив базален инсулин со инсулин гларгин, поверојатно е да се очекува појава на хипогликемија во утринските часови а помалку во ноќните.

Се препорачува особена претпазливост и интензивен мониторинг на глукозата во крвта кај пациенти кај кои хипогликемичните епизоди може сериозно да влијаат врз нивната клиничка слика, како што се пациенти со значајна стеноза на срцевата артерија или крвните садови кои го снабдуваат мозокот (ризик од срцеви или церебрални компликации од хипогликемија) како и кај пациенти со пролиферативна ретинопатија, особено ако не се третирани со фотокоагулација (ризик од транзиторна амауроза проследена со хипогликемија).

Пациентите треба да бидат свесни за уловите каде предупредувачките симптоми на хипогликемијата ќе се намалат. Предупредувачките симптоми на хипогликемија може да се сменат, да се намалат или целосно да исчезнат кај некои ризични групи. Во овие групи спаѓаат пациенти:
- кај кои гликемичната конторла е значително подобрена,
- каде хипогликемијата се развива постепено,
- кои се постари,
- каде има промена на терапија од инсулин со животинско потекло на хуман инсулин,
- кај кои е присутна автономна невропатија,
- кои имаат долга историја на дијабетес,
- кои имаат психијатриски заболувања,
- кај кои има истовремена терапија со други лекови (видете дел 4.5).

Такви случаи може да резултираат со тешка хипогликемија (а можно е и губење на свест) пред пациентот да биде свесен за хипогликемијта.

Продолжениот ефект на поткожниот инсулин гларгин може да го одложи закрепнувањето од хипогликемија.

Ако се забележани нормални или намалени вредности на гликолизиран хемоглобин, постои можност од појава на повторувачки непрепознатливи (особено ноќни) епизоди на хипогликемија.

Прдржувањето на пациентитет на дозата и режимот на исхрана, правилно администрирање на инсулинот и свесноста на симптомите на хипогликемија се основни фактори за намалување на ризикот од хипогликемија.Факторите кои ја зголемуваат осетливоста кон хипогликемијата треба особено да се надгледуваат и постои можност за прилагодување на дозата. Овде спаѓаат:
- промена на местото на инјектирање,
- подобрување на инулинската сензитивност (пр. со отстранување на стрес фактори),
- невообичаена, зголемена или продолжена физичка активност,
- интеркурентни заболувања (пр.повраќање, дијареа),
- несоодветна исхрана,
- пропуштени оброци,

- конзумација на алкохол,
- конкретни ненадоместливи ендокрини заболувања, (пр. кај хипотироидизам, и при инсуфициенција на предна хипофиза или адренокортикална инсуфициенција),
- истовремена терапија со други лекови.

Техника на инјектирање

Пациентите мора да бидат упатени да вршат континуирана промена на местото на инјектирање за да се намали ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулин и влошена контрола на гликемијата по инјекциите на инсулин на места со овие реакции. Пријавено е дека ненадејната промена на местото на инјектирање во нетретирана област резултира со хипогликемија. Следење на глукоза во крвта се препорачува по промената на местото на инјектирање и може да се разгледа прилагодување на дозата на антидијабетични лекови.

Интеркурентни заболувања

Кај интеркурентните заболувања потребно е интензивно мониторирање на метаболизмот. Во многу случаи индицирана е примена на тестови за присуство на кетони во урина, и многу често е потребно да се направи прилагодување на дозата на инсулинот. Најчесто се зголемува дозата на инсулинот. Пациентите со тип 1 дијабетес мора да продолжат да конзумираат редовно барем мала доза на јаглехидрати, иако се способни да јадат само малку или воопшто да не јадат храна или ако повраќаат и т.н. но никако не смеат да го изоставаат инсулинот во целост.

Инсулински антитела

Администрацијата на инсулин може да предизвика формирање на антитела на инсулин. Во ретки случаи, присуството на вакви инсулински антитела може да бара прилагодување на дозата на инсулин со цел да се поправи тенденцијата за хипер- или хипогликемија (видете дел 5.1).

Пенкала кои треба да се употребуваат со АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) патрони

Патроните треба да се употребуваат само во комбинација со Lilly инсулинско пенкало наменето за повторна употреба и не треба да се користи со било кое друго пенкало наменето за повторна употреба бидејќи точноста на дозирањето со други пенкала не е прилагодено.

Грешки со лекови

Пријавени се грешки со лекови, кај кои други инсулини, особено кратко-дејтвувачки инсулини, биле по грешка администрирани наместо инсулинот гларгин. Мора секогаш да се провери етикетата на инсулинот пред секое инјектирање за да се избегнат грешки со лекови меѓу АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) и други инсулини.

Комбинација на АБАСАГЛАР со пиоглитазон

Пријавени се случаи на срцева инсуфициенција кога пиоглитазон бил употребен во комбинација со инсулин, особено кај пациенти со ризик фактор за развој на срцева инсуфициенција. Треба да се внимава на овој факт кога се планира терапија со комбинација од пиоглитазон и АБАСАГЛАР. Ако се користи ваква комбинација, пациентите треба да се набљудуваат за можната појава на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * SHKUP * СКОПЈЕ *

знаци и сиптоми на срцева инсуфициенција, зголемување на телесната тежина и едем. Ако се забележани знаци на влошување на срцевите симптоми, терапијата со пиоглитазон треба да се прекине.

Содржина на натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза, односно "без натруим".

4.5 Интеракција со други лекови или други форми на интеракција

Бројни супстанции може да влијаат на глукозниот метаболизам, со што може да се јави потреба од приспособување на дозата на инсулин гларгин.

Супстанци кои што може да ги подобрат ефектите на намалени нивоа на глукоза во крвта и да ја зголемат подложноста на хипогликемија влкучуваат орални антидијабетици, инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензими (ACE), дисопирамид, фибрати, флуоксетин, инхибитори на моноамин оксидаза (MAO), пентоксифилин, пропоксифен, салицилати, аналози на соматостатин и сулфонамидни антибиотици.

Супстанци кои можат да ги намалат ефектите на намалени нивоа на глукоза во крвта вклучуваат кортикостероиди, даназол, диазоксид, диуретици, глукагон, изонијазид, естрогени, прогестогени, фенотијазински деривати, соматропин, симпатомиметични лекови (пр. епинефрин [адреналин], салбутамол, тербуталин), тироидни хормони, атипични антипсихотични лекови (пр.клозапин и оланзапин) и инхибитори на протеаза.

Бета-блокатори, клонидин, литиумови соли или алкохол може да ги потенцираат или ослабат намалените ефекти на глукоза во крвта на инсулинот. Пентамидин може да предизвика хипогликемија, која во одредени случаи може да биде проследена со хипергликемија.

Дополнително, под влијание на симпатолитички лекови како бета-блокатори, клонидин, гванитидин и резерпин, знаците на адренергична контра-регулација може да бидат намалени или отсутни.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Не постојат клинички податоци за изложеноста на бремени жени на инсулин гларгин од контролирани клинички студии. Голем број податоци кај бремени жени (повеќе од 1,000 трудници) не укажуваат на специфични несакани рекации на инсулин гларгин врз бременоста и не покажале специфична малформација ниту фето/неонатална токсичност на инсулин гларгин.

Кај испитаните животни, податоците не покажуваат репродуктивна токсичност.

Доколку е клинички потребно, АБАСАГЛАР може да се употребува за време на бременоста.

Кај пациенти со постоечки или гестациски дијабетес важно е да се одржи добра метаболичка конторола за време на бременоста за да се спречат несакани последици поврзани со хипергликемијата. Потребите за инсулин обично се намалуваат за време на првиот триместар и се зголемуваат за време на вториот и третиот триместар од бременоста. Веднаш после породувањето,

потребата за инсулин нагло опаѓа (зголемен е ризикот од хипогликемија). Од есенцијална важност е внимателен мониторинг на глукозната контрола.

Доење

Не е познато дали инулин гларгин се лачи во човековото млекото. Не се очекуваат метаболички ефекти на внесениот инсулин гларгин кај новороденото доенче бидејќи инсулин гларгин како пептид се дигестира во амино киселните на човечкиот гастроинтестинален тракт.

Кај жените кои што дојат може да е потребно прилагодување на инсулинската доза и диета.

Плодност

Студии направени врз животни не укажуваат на директни несакани дејства поврзани со плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Постои можност да биде нарушена способноста на пациентот да се концентрира и реагира како резултат на хипогликемијата или хипергликемијата или на пр. како резултат на оштетување на видот.Тоа може да биде и ризично во ситуации кога овие способности се од особено значење (пр. управување со возило или машини).

На пациентите треба да им се советува да преземат мерки за да избегнат хипогликемија за време на управување со возило. Ова е од особена важност кај оние кои имаат намалена или немаат свесност за предупредувачките сиптоми на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Потребно е да се размисли дали е пожелно да се вози или управува со машина под вакви околности.

4.8 Несакани дејства

Резиме на профил за безбедност

Хипогликемија (многу често) генерално е најчесто несакано дејство при инсулинска терапија и може да се јави ако инсулинската доза е превисока во однос на потребата за инсулин (видете дел 4.4).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Табеларна листа на несакани дејства

Следните несакани реакции од клинички испитувања се дадени подолу согласно MedDRA термини кој се преферира според класите на органски систем и според редоследно намелената инциденца (многу чести: ≥1/10; чести: ≥1/100 до <1/10; помалку чести: ≥1/1,000 до <1/100; ретки: ≥1/10,000 до <1/1,000; многу ретки: <1/10,000) и непознати (не може да се процени од достапните информации).

Кај секоја група, прикажани се несакани реакции по редослед на намалена сериозност

MedDRA класи на органски систем	**Многу чести**	**Чести**	**Помалку чести**	**Ретки**	**Многу ретки**	**Непознати**
Нарушувања на имунолошкиот ситем						
Алергиски реакции				X		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната						
Хипогликемија	X					
Нарушувања на нервинот систем						
Дизгезија					X	
Нарушувања на видот						
Оштетување на видот				X		
Ретинопатија				X		
Нарушувања на кожно и поткожно ткиво						
Липохипертрофија		X				
Липоатрофија			X			
Кожна амилоидоза						X
Нарушувања на мускулоскелетно и сврзно ткиво						
Мијалгија					X	
Општи нарушувања и услови на местата на администрација						
Реакции на местото на инјектирање		X				
Едем				X		

Опис на наведените несекани дејства

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Тешките напади на хипогликемија, особено ако се повторуваат, може да доведат до невролошки оштетувања. Продолжените или тешки хипогликемични епозоди може да бидат опасни по живот. Кај повеќето пациенти знаците и симптомите на невргликопенијата се претходно пропратени со знаци на адренергична контра-регулација. Генерално, колку е поголемо и побрзо намалувањето на глукоза во крвта, толку повеќе се нагласува феноменот на контра-регулација и неговите симптоми.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ненадејните типови алергиски реакции на инулинот се ретки. Такви реакции на инсулинот, (вклучувајќи го инсулинот гларгин) или ексципиенсите може на пример да бидат поврзани со генерализирана кожна реакција, ангио-едем , бронхоспазам, хипотензија и шок, и можат да бидат опасни по живот.

Нарушувања на видот

Значајна промена на гликемиската контрола може да предизвика привремено оштетување на видот, поради привремена промена на ритамот и индексот на прекршување на леќата.

Долготрајното подобрување на гликемиската контрола го намалува ризикот за зголемување на дијабетската ретинопатија. Како и да е, интензивирањето на инсулинската терпија, со нагло подобрување на гликемиската контрола може да биде проследено со привремено влошување на дијабетската ретинопатија. Кај пациенти со пролиферативна ретинопатија, особено ако не се третирани со фотокоагулација, тешки хипогликемични епизоди може да резултираат со транзиторна амауроза.

Нарушувања на кожно и поткожно ткиво

Липодистрофија и кожна амилоидоза може да се појават на местото на инјектирање и да се одложи локалната апсорпција на инсулинот. Континуираната промена на местото на инјектирање во областа на инјектирање може да помогне во намалување или спречување на овие реакции (види дел 4.4)

Општи нарушувања и услови на местата на администрација

Реакциите на местото на инјектирање вклучуваат црвенило, болка, чешање, боцкање, оток или воспаление. Повеќето мали реакции на инсулинот на местото на инјектирање обично исчезнуваат по неколку дена или недели.

Во ретки случаи, инсулинот може да предизвика задржување на натриумот или едем, особено ако претходна лоша метаболичка контрола настанала со интензивирачка инсулинка терапија.

Педиатриска популација

Во принцип, безбедносниот профил кај деца и адолесценти (≤ 18 години) е еднаков со безбедносниот профил кај возрасни. Извештаите за несаканите реакции од пост-маркетиншките испитувања укажуваат на реакции на местото на инјектирање (болка на местото на инјектирање, реакција на местото на инјектирање) и кожни реакции (осип, уртикарија) кои се пријавени релативно почесто кај деца и адолесценти (≤ 18 години), отколку кај возрасни. Клиничи безбедносни податоци за деца под 2 години не се достапни.

Пријава на можни несакани реакции

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Пријавувањето на можните несакани реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на бенефит/ризик балансот на лекот. Несаканите ефекти од лекот можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по елекоттронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со инсулин може да доведе до тешка и во некои случаи долготрајна хипогликемија која може да биде опасна по живот.

Третман

Слаби епизоди на хипогликемија може да бидат третирани со орален внес на јаглехидарти. Постои можност да има потреба од прилагодување на дозата на лекот, режимот на исхрана или физичката активност.

Ако пациентот е во коматозна состојба, има напад или мозочно нарушување, треба да се третира со интрамускулен/поткожен глукагон или со интравенска концентрирана глукоза. Потребен е континуиран внес на јаглехидрати и надгледување на пациентот бидејќи хипогликемијата може да се повтори после клиничкото оправување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се користат за дијабетес, инсулини и аналози за инјектирање, со долго дејство. ATC Код: A10AE04.

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) е биосличен лек. Детални информации може да најдете на web страната на Европската Агенција за лекови (EMA) http://www.ema.europa.eu.

Механизам на дејство

Инсулин гларгин е хуман инсулински аналог формулиран да има мала растворливост во неутрално pH. Тој е комплетно растворлив во киселиот pH инјекциски раствор на АБАСАГЛАР (pH4). После инјектирање во поткожното ткиво, киселиот раствор се неутрализира водејќи до формулација на микро-талози од кои континуирано се ослободуваат мали количини на инсулинот гларгин обезбедувајќи лесна и мала пик, предвидлива концентрација/временски профил со продолжено времетраење на дејството.

Инсулин гларгин се метаболизира во 2 активни метаболити M1 и M2 (видете дел 5.2).

Инсулински врзувачки рецептор

Ин витро студиите покажуваат дека афинитетот на инсулин гларгин и на неговите метаболити M1 и M2 за хуман инсулинскиот рецептор е сличен со оној на хуман инсулинот.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

IGF-1 врзувачки рецептор: Афинитетот на инсулин гларгин за хуман IGF-1 рецепторот е околу 5 до 8-пати поголем од оној на хуман инсулинот (но приближно за околу 70 до 80 пати понизок од оној на IGF-1), додека M1 и M2 се врзуваат за IGF-1 рецепторот со малку помал афинитет, споредено со хуман инсулин.

Вкупната концентрација на терапевтскиот инсулин (инсулин гларгин и неговите метаболити) откриена кај пациенти со тип 1 дијабетес била значително помала отколку што би била потребна за половина максимална окупација на IGF-1 рецепторот и последователната активација на митогените-пролиферативни појави иницирани од страна на IGF-1 рецепторот. Физиолошките концентрации на ендогениот IGF-1 може да активираат митогени-пролиферативни појави; сепак, терапевтските концентрации, најдени во инсулинската терапија, вклучително и во терапијата со АБАСАГЛАР (ABASAGLAR), се значително пониски од фармаколошките концентрации потребни за активирање на IGF-1патека.

<u>Фармакодинамски ефекти</u>

Примарна активност на инсулинот, вклучувајќи и инсулин гларгин, е регулација на глукозниот метаболизам. Инсулинот и неговите аналози го намалуваат нивото на глукозата во крвта преку стимулирање на периферно навлегување на глукоза, особено во скелетните мускули и масти, а со инхибиција на создавање на глукоза во црниот дроб. Инсулинот ја инхибира липолизата во адипоцитите, ја инхибира протеолизата и ја потенцира протеинската синтеза.

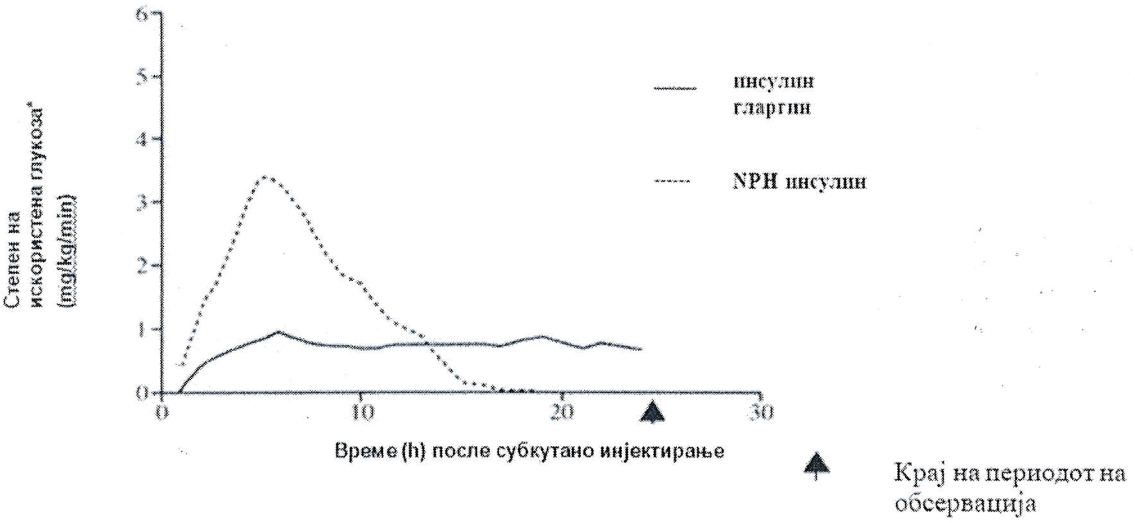
Во клиничките фармаколошки студии, интравенскиот инсулин гларгин и хуман инсулинот се покажале еднакво потентни, кога се даваат во исти дози. Како и кај сите инсулини, физичката активност и други параметри може да влијаат на времетраењето на дејството на инсулинот гларгин.

Во одредени еугликемични студии, спроведени кај здрави доброволци или кај пациенти со тип 1 дијабетес, почетокот на дејството на поткожниот инсулин гларгин бил побавен во однос на хуманиот NPH инсулин, профилот на дејство овозможувал лесен и мал пик, и времетраењето на неговиот ефект бил продолжен.

Следниот графикон ги покажува резултатите од една студија кај пациенти:

Слика 1: Профил на дејство кај пациенти со тип 1 дијабетес

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ



* Определен како количина на глукоза внесена за одржување на постојани нивоа на глукоза во плазма (вредности сметани во часови)

Подолготрајното дејство на поткожниот инсулин гларгин е директно поврзано со неговата поспора стапка на апсорпција и подржува администрирање еднаш дневно. Времетраењето на дејството на инсулинот и инсулинските аналози, како што е инсулин гларгин, може да варира кај различни индивидуи или кај една иста индивидуа.

Во клиничките испитувања, симптомите на хипогликемија или контра-регулаторните хормонски одговори биле слични по интравенска примена на инсулин гларгин и хуман инсулин кај здрави доброволци и пациенти со тип 1 дијабетес.

Клиничка безбедност и ефикасност

Во клиничките студии, антитела кои вкрстено реагираат со човечкиот инсулин и инсулин гларгин биле забележани со иста фреквенција и во групите за третман со NPH-инсулин и во групите за третман со инсулин гларгин.

Ефектот на инсулин гларгин (даден еднаш дневно) врз дијабетската ретинопатија бил испитуван во отворена 5 годишна NPH-контролирана студија на 1024 пациенти со тип 2 дијабетес, каде што се следел развојот на ретинопатијата со фундус фотографија во 3 или повеќе чекори со скалата на студијата за рано третирање на дијабетска ретинопатија (ETDRS). При споредување на терапијата со инсулин гларгин со терапијата со NPH инсулин не се забележани големи разлики во развојот на дијабетската ретинопатија.

Мултицентричната , рандомизирана студија ORIGIN (подобрување на резултатот со иницијална гларгин интервенција), 2x2 факторијално дизајнирана, спроведена на 12,537 испитаници со висок кардиоваскуларен ризик (CV) со нарушено глукозно врзување (IFG) или нарушена глукозна толеранција (IGT) (12% од пациентите) или пациенти со тип 2 дијабетес мелитус третирани со ≤1 орален антидијабетски агенс (88% од пациентите). Испитаниците биле рандомизирани (1:1) така да примаат инсулин гларгин (n=6264), титрирани за да се добие FPG ≤95 mg/dL (5.3 mM) или им била дадена стандардна нега (n=6,273).

Првиот резултат за ефикасноста било времето на првата појава на кардиоваскуларна (CV) смрт, нефатален миокарден инфаркт (MI), или нефатален мозочен удар, а вториот резултат за ефикасноста било времето на првата појава на било кој од првите настани или процедура на реваскуларизација (коронарна, каротидна или периферна) или хоспитализација поради срцева слабост.

Во секундарните завршни точки се вклучени сите причини за смртност и композитен микроваскуларен резултат.

Третманот со инсулин гларгин не го променил релативниот ризик за добивање кардиоваскуларна болест или кардиоваскуларна смрт споредено со стандардот за нега. Кај резултатите не биле забележани разлики помеѓу инсулинот гларгин и стандардната нега; за било која компонента на крајна точка што ги дава овие резултати, за сите причини за смртност; или за композитниот микроваскуларен резултат.

Стандардната доза на инсулин гларгин до крајот на ова испитување изнесувала 0.42 U/kg. Кај испитаниците третирани со инсулин гларгин, добиен е резултат за HbA1c со вредност од 6.4%, а за време на терапијата главната вредност на HbA1c варирала од 5.9% до 6.4%, додека за испитаниците со стандардна терапија вредноста за HbA1c изнесувала од 6.2% до 6.6%. Стапката на сериозна хипогликемија (заболени испитаници на 100 години изложеност) била 1.05 за инсулин гларгин и 0.30 за стандардната терапија, а стапките за потврдена нормална хипогликемија биле 7.71 за инсулин гларгин и 2.44 за стандардна терапија. За времетраење на 6 годишното испитување, 42% од пациентите третирани со инсулин гларгин не покажале никакви симптоми на хипогликемија.

На последната посета за време на терапијата, забележано е значјно зголемување на телесната тежина од 1.4 kg кај испитаниците третирани со инсулин гларгин и 0.8 kg кај испитаниците третирани со стандардна терапија.

Педијатриска популација

Во рандомизирана, контролирана клиничка студија, педијатриски пациенти (на возраст од 6-15 години) со тип 1 дијабетес (n=349) биле третиран во период од 28 недели со базална болусна инсулинска терапија каде стандарден хуман инсулин се давал пред секое јадење. Терапијата со инсулин гларгин била дадена еднаш дневно пред спиење, а NPH инсулинска терапија била дадена еднаш или два пати дневно. Кај двете групи на испитаници биле забележани слични ефекти на глукохемоглобинот и на честотата на симптоматичната хипогликемија, меѓутоа било забележано драстично намалување на вредноста на глукозата во плазмата кај испитаниците третирани со инсулин гларгин за разлика од групата третирана со NPH. Иста така била забележана помала појава на тешка хипогликемија кај пациентите третирани со инсулин гларгин. 143 од пациентите третирани со инсулин гларгин во оваа студија, ја продолжиле терапијата со инсулин гларгин во неконтролирана продолжена студија во период од дополнителни 2 години. Во текот на овој продолжен третман со инсулин гларгин не биле забележани нови безбедносни знаци.

Била направена вкрстена студија кај 26 адолесцентни пациенти со тип 1 дијабетес на возраст од 12 до 18 години, споредувајќи го третманот со инсулин гларгин во комбинација со инсулин лиспро со третманот со NPH во комбинација со стандарден хуман инсулин (секој третман даден во рок од 16 недели по случаен редослед). Како и во педијатриската студија опишана погоре, редукцијата на намалувањето на глукозата во плазма е драстично поголема кај групата третирана со инсулин

SHKUP * СКОПЈЕ

гларгин отколку кај групата третирана со NPH. Промените на HbA_{1c} биле слични кај двете третирани групи, но ноќните вредностите на глукоза во крвта кај групата испитаници третирани со инсулин гларгин/инсулин лиспро биле драстично повисоки од оние третирани со NPH/стандарден хуман инсулин, со споредбени вредности 5.4 mM наспрема 4.1 mM. Според тоа, инциденците на ноќната хипогликемија изнесувале 32% кај групата испитаници третирани со инсулин гларгин/инсулин лиспро наспроти 52% кај групата испитаници третирани со NPH/стандарден хуман инсулин.

Направена била и 24-неделна паралелна студија на група од 125 деца со тип 1 дијабетес мелитус на возраст од 2 до 6 години, споредувајќи ја терапијата со инсулин гларгин даден еднаш дневно наутро и терапијата со NPH инсулин даден еднаш или два пати дневно како основен инсулин. И двете групи примиле болусен инсулин пред секое јадење. Примарната цел за демонстрирање на неинфериорноста на инсулин гларгин во споредба со NPH кај сите типови хипогликемија не била постигната, па дури и било забележано зголемување на хипогликемиските настани кај испитаниците третирани со инсулин гларгин [инсулин гларгин: NPH однос (95%CI) = 1.18 (0.97-1.44)]. Исто така биле споредени варијациите на глукохемоглобинот и глукозата кај двете групи. Не биле забележани нови безбедносни знаци во оваа студија.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

Кај здрави индивидуи и пациенти со дијабетес, инсулинските серумски концентрации покажале спора и попролонгирана апсорпција и недостаток на пик концетрации по аминистрирање на поткожна инјекција на инсулин гларгин споредбено со хуман HPN инсулин. Концентрациите биле конзистентни со временскиот профил на фармакодинамската активност на инсулин гларгин. Сликата 1 дадена погоре ја прикажува активноста на инсулин гларгин и NPH инсулинот во однос на времето.
Инсулинот гларгин инјектиран еднаш дневно ќе достигне нивоа на стабилност во период од 2-4 дена по примање на првата доза.

Биотрансформација

По поткожно инјектирање кај пациенти со дијабетес, инсулин гларгин забрзано се метаболизира на карбоксилниот крај на бета ланецот преку формирање на два активни метаболити M1 (21A-Gly-insulin) и M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). Во плазмата, основна циркулирачка состојка е метаболитот M1. Изложеноста на M1се зголемува по примање на доза на инсулин гларгин.

Фармакокинетските и фармакодинамските резултати укажуваат дека ефектот од поткожното инјектирање на инсулин гларгин е главно базирано на изложеноста на M1. Инсулин гларгин и M2 метаболитот не биле забележливи кај поголем дел од испитаниците и кога биле забележливи концентрациите биле независни од количината на администриран инсулин гларгин.

Елиминација

При интравенска примена, периодите на полу-живот на инсулин гларгин и хуман инсулинот не покажале голема разлика.

Посебни популации

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Во клиничките студии, биле направени и анализи на под-групи базирани на старост и пол, но истите не индицирале разлики во безбедноста и ефикасноста на пациентите третирани со инсулин гларгин споредбено со останатата популација.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката кај деца од 2 до 6 години со тип 1 дијабетес мелитус била оценета во една клиничка студија (видете дел 5.1). Плазматските нивоа на инсулин гларгин и неговите главни метаболити M1 и M2 биле измерени кај деца третирани со инсулин гларгин, покажувајќи плазма концентрација слична со таа кај возрасен човек, не покажувајќи податоци за акумулацијата на инсулин гларгин и неговоте метаболити при хронично дозирање.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Неклиничките податоци не покажуваат ризик за луѓето врз основа на конвенционални студии од безбедносна фармакологија, токсичност при повторено дозирање, генотоксичност, канцероген потенцијал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Цинк оксид
Метакрезол
Глицерол
Хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)
Натриум хидроксид (за прилагодување на pH)
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилии

Лекот не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на употреба

2 години.

Рок на употреба по првото користење

Производот може да се чува максимум 28 дена на температура до 30°C, подалеку од директна топлина и светлина. Инсулинското пенкало кое веќе се употребува не смее да се чува во фрижидер.
Капачето на инсулинското пенкало мора да се врати назад на пенкалото после секоја инјекција за да се заштити од светлина.

6.4 Посебни мерки за чување

Пред користење

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Не го замрзнувајте.

Не го чувајте АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) веднаш до просторот за замрзнување или во замрзнувач .

Чувајте го патронот во надворешното пакување за да се заштити од светлина.

При употреба

За условите на чување после првото отварање на лекот, видете дел 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакување

3 mL раствор во патрон (тип 1 безбојно стакло) со клип (халобутил гума) и дисковиден затворач (ламинат од полиизопрен и халобутил гума) со алуминиумска пломба.

Пакување од 10 патрони.

6.6 Специјални предупредувања за остранување и други начини на ракување

АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) не треба да се меша со било кој друг тип на инсулин, друг лек или да се раствара. Мешањето или растварањето може да доведе до промена во времето/дејството и мешањето може да доведе до таложење.

Инсулинско пенкало

Патроните АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) треба да се користат само со Lilly инсулинско пенкало наменето за повторна употреба (видете дел 4.4).

Пенкалото треба да се користи според препораките дадени со производот.

Упатствата за користење на инсулинското пенкало, за ставање на патронот, прикачување на иглата и правилно администрирање на инсулинската инјекција, мора да се следат внимателно.

Доколку инсулинското пенкало е оштетено или не работи правилно (поради механички дефект), треба веднаш да се исфрли од употреба и да се земе ново.

Патрон

Пред употреба секогаш проверете го патронот. Може да се употреби само дококолку растворот е чист, безбоен, без никакви видливи цврсти партиклули и има изглед на вода. Бидејќи АБАСАГЛАР (ABASAGLAR) е раствор, нема потреба од повторно суспензирање пред употреба. Воздушните меурчиња треба да се отстранат од патронот пред инјектирање (видете ги инструкциите за употреба на пенкалото).

За да се спречи можна трансмисија на болести, секој пациент треба да користи посебно инсулинско пенкало.

Празните патрони не смее повторно да се полнат и треба правилно да се отстранат. Налепницата на патронот секогаш треба да се провери пред да се изврши инјектирање за да се избегнат медицински грешки помеѓу инсулин гларгин и друг тип инсулин (видете дел 4.4).

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Фарма Трејд дооел
ул. Антон Попов бр. 1/1-3, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-1532/1

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

17/02/2016
10/02/2021

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТ

Мај 2021

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ