

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Lantus 100 U/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало СолоСтар.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml раствор за инјектирање содржи 100 U инсулин гларгин* (што одговара на 3.64 mg активна супстанција инсулин гларгин).

Едно пенкало СолоСтар содржи 3 ml раствор за инјектирање, еквивалентно на 300 U.

*Инсулин гларгин се добива со рекомбинантна ДНК технологија со користење на соеви од *Escherichia coli*.

За целосна листа на ексципиенси, видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Lantus е бистар безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

За третман на возрасни, адолесценти и деца на возраст од 2 години или повеќе со дијабетес мелитус.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Lantus содржи инсулин гларгин, инсулински аналог со продолжено времетраење на дејство. Lantus треба да се администрира еднаш на ден, во било кое време од денот, но во исто време секој ден.

Дозата и времето на дозирање на Lantus треба индивидуално да се прилагодат. Кај пациенти со тип 2 дијабет Lantus може да се употребува заедно со перорално активни антидијабетички лекови.

Ефикасноста на овој производ се изразува во единици (Units - U). Овие единици се ексклузивни за Lantus и не се исти со IU или со единиците кои се употребуваат за изразување на потенцијата на другите аналози на инсулин. Видете дел 5.1 (Фармакодинамика).

Посебни популации на пациенти

Постари лица (≥ 65 години)

Кај постари пациенти влошувањето на реналната функција може да доведе до намалување на потребите за инсулин.

Нарушување на реналната функција

Кај пациенти со ренално оштетување потребата за инсулин може да се намали поради редуцираниот метаболизам на инсулинот.

Хепатално нарушување

Кај пациенти со хепатално нарушување, потребата од инсулин може да биде намалена поради редуцираниот капацитет за гликонеогенеза и намалениот метаболизам на инсулин.



Педијатриски пациенти

Адолесценти и деца на возраст од ≥ 2 години.

Ефикасноста и безбедноста од употреба на Lantus е утврдена кај адолесценти и деца на возраст од ≥ 2 години (видете дел 5.1). Режимот на дозирање (дозата и времето на апликација) треба да се прилагодат за секој пациент индивидуално.

Деца на возраст под две години.

Не се изведени студии за ефикасност и безбедност од употреба на Lantus кај деца под 2 годишна возраст.

Префрлање од други инсулини на терапија со Lantus

При префрлање од терапија со инсулин со средно долго или долго дејство на терапија со Lantus, може да биде потребно промена на дозата на инсулинот и прилагодување на пропратниот антидијабетички третман (дозата и времето на администрација на дополнителните регуларни инсулини или инсулински аналози со брзо дејство или дозата на пероралните антидијабетички лекови).

Префрлање од NPH инсулин (со режим на дозирање 2 пати на ден) на Lantus

За да се намали ризикот од ноктурална и рано утринска хипогликемија, пациентите кои го менуваат нивниот основен инсулински третман од два пати на ден NPH инсулин со режим на дозирање од еднаш на ден со LANTUS, треба да ја намалат дневната доза на основниот инсулин за 20-30% во текот на првите недели од третманот.

Префрлање од инсулин гларгин (300 U/ml) на Lantus

Lantus и Toujeo (инсулин гларгин 300 U/ml) не се биеквивалентни и не може да се изведе директна замена на едниот препарат со другиот. За да се намали ризикот од хипогликемија, пациентите кои го менуваат нивниот основен инсулински третман од инсулин гларгин 300 U/ml, со режим на дозирање еднаш на ден, со Lantus еднаш на ден, треба да ја намалат дневната доза на основниот инсулин за 20%.

Во текот на првите недели, намалувањето треба да се компензира со зголемувањето на инсулинот при оброк, а после тоа режимот на дозирање се прилагодува индивидуално.

Во текот на префрлањето и за време на првите недели после префрлањето, се препорачува внимателен метаболен мониторинг.

Со подобрената метаболна контрола и последователното зголемување на инсулинската сензитивност може да е потребно дополнително прилагодување на режимот на дозирање. Прилагодување на дозата може да биде потребно исто така и при промена во тежината кај пациентот, промена во стилот на живеење, промена во времето на администрација на дозата на инсулин, како и при други состојби кои ја зголемуваат осетливоста кон хипо или хипергликемија (видете дел 4.4).

Пациентите кои примаат високи дози на инсулин, поради можноста од појава на антитела кон хуманиот инсулин, можат да имаат подобрен инсулински одговор со Lantus.

Начин на администрација

Lantus се администрира субкутано.



Lantus не смее да се администрира интравенски. Продолженото времетраење на дејство на Lantus зависи од неговото инјектирање во поткожното ткиво. Интравенската администрација на вообичаените субкутани дози може да резултира со тешка хипогликемија.

Нема клинички значајни разлики во серумското ниво на инсулин или глукоза по администрација на Lantus во пределот на абдоменот, делтоидниот мускул или бутот. Местото на инјектирање мора да се ротира од една инјекција до следната инјекција.

Lantus не смее да се меша со било кој друг инсулин или да се разредува. Мешањето или разредувањето може да го промени профилот време/дејство, а мешањето може да предизвика и преципитација.

Пред употреба на СолоСтар треба внимателно да ги прочитате инструкциите за употреба наведени во упатството (видете дел 6.6).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или кон било која друга составна компонента на лекот (видете дел 6.1).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Lantus не е инсулин од избор за третман на дијабетична кетоацидоза. Во такви случаи се препорачува употреба на регуларни инсулини, администрирани интравенски.

Во случај на недоволна контрола на глукозата или склоност кон хипер или хипогликемични епизоди, пред да се пристапи кон прилагодување на дозата мора да се разгледаат сите други релевантни фактори кои можат да бидат причина за тоа вклучувајќи ги: придржувањето на пациентот кон пропишаниот третман, местото на инјектирање и соодветноста на техниката за инјектирање и др.

Префрлувањето на пациентот кон друг тип или бренд на инсулин мора да се врши под строг медицински надзор. Промени во јачината, брендот (производител), типот (обичен, NPH, ленте, инсулин со долготрајно дејство и т.н.), видот (животински, хуман, аналози на хуман инсулин), и/или начинот на производство може да резултира со промена на дозата.

Хипогликемија

Времето на појава на хипогликемија зависи од профилот на дејството на инсулинот кој се употребува, а последователно на тоа може да се менува со промена на терапискиот режим. Поради поизразената продолжена снабденост со инсулин при терапија со Lantus, може да се очекуваат помалку ноќни, но повеќе рано утрински хипогликемични епизоди.

Посебна претпазливост и интензивен мониторинг на нивото на глукоза во крвта е потребен кај пациенти кај кои хипогликемичните епизоди можат да бидат од посебно клиничко значење, како што се пациенти со значајна стеноза на коронарните артерии или на крвните садови кои го снабдуваат мозокот (ризик од кардијални или церебрални компликации на хипогликемијата), како и кај пациенти со пролиферативна ретинопатија, посебно ако не е третирана со фотокоагулација (ризик од транзиторна амауроza по хипогликемијата).

Пациентите треба да се предупредат за состојбите кога предупредувачките симптоми на хипогликемија се помалку изразени. Предупредувачките симптоми на хипогликемија можат да бидат променети, помалку изразени или отсутни кај некои ризик групи. Овие групи вклучуваат пациенти:

- чија што гликемична контрола е изразито подобрена,



- чија хипогликемија се развива постепено,
- кај постари пациенти,
- по префрлање од анимален инсулин на хуман инсулин,
- кај кои е присутна автономна невропатија,
- со долга историја на дијабет,
- кои боледуваат од психијатриски заболувања,
- кои примаат истовремено терапија со некои други лекови (видете дел 4.5).

Ваквите состојби можат да резултираат со тешка хипогликемија (и можност од губење на свеста) пред пациентот да биде свесен за хипогликемијата.

Продолжениот ефект на субкутаниот инсулин гларгин може да го одложи опоравувањето од хипогликемијата.

Во колку се регистрираат нормални или намалени вредности на гликолизирани хемоглобин, треба да се смета на можноста од појава на рекурентни, неочекувани (особено ноќни) епизоди на хипогликемија.

Придржувањето на пациентот до режимот на дозирање и диететскиот режим, правилната администрација на инсулин и препознавање на хипогликемичните симптоми се неопходни за намалување на ризикот од хипогликемија. Факторите кои ја зголемуваат осетливоста кон хипогликемија налагаат потреба од посебно внимателен мониторинг и може да налагаат прилагодување на дозата. Овие фактори вклучуваат:

- промени во местото на инјектирање,
- подобрена инсулинска сензитивност (пр. преку отстранување на стресните фактори),
- намалена, зголемена или продолжена физичка активност,
- пропратни заболувања (пр. повраќање, дијареа),
- неадекватен внес на храна,
- пропуштен оброк,
- консумација на алкохол,
- некои некомпензирани ендокрини нарушувања (пр. хипотиреоидизам и предна питуитарна или адренкортикална инсуфициенција),
- истовремен третман со некои други лекови (видете дел 4.5).

Интеркурентни заболувања

При постоење на интеркурентни заболувања потребен е интензивен метаболен мониторинг. Во повеќето случаи, индицирани се уринарни тестови за кетони и во колку е неопходно брзо прилагодување на дозата на инсулин. Често пати потребите за инсулин се зголемени. Пациентите со тип 1 дијабет мора да продолжат редовно да конзумираат мала количина на јагленихидрати, дури и ако тие се способни да внесуваат само мала количина или воопшто да не внесуваат храна, повраќаат итн., и никогаш не смеат целосно да пропуштат доза на инсулин.

Антитела против инсулин

Администрацијата на инсулин може да предизвика создавање на антитела кон инсулинот. Во ретки случаи, заради создавањето на инсулински антитела, може да е потребно прилагодување на дозата на инсулинот со цел да се изврши корекција на тенденцијата кон хипер или хипогликемија (видете дел 5.1).

Ракување со пенкалото



Пред употреба на СолоСтар треба внимателно да ги прочитете инструкциите за употреба наведени во упатството. Пенкалото СолоСтар треба да се употребува во согласност со овие инструкции (видете дел 6.6).

Грешки во терапијата

Пријавени се грешки во терапијата односно случаи на апликација на други инсулини (посебно инсулин со краткотрајно дејство) наместо инсулин гларгин. Пред секоја апликација треба да се провери етикетата на инсулиноот со цел да се избегне замена на инсулин гларгин со други инсулини.

Lantus во комбинација со пиоглитазон

Пријавени се случаи на срцева инсуфициенција, при примена на инсулин во комбинација со пиоглитазон, посебно кај пациенти со присутни фактори на ризик. Овој податок треба да се има во предвид и пациентите кај кои се применува комбинираната терапија треба да се следат за појава на знаци и симптоми на срцева инсуфициенција, зголемување на телесната тежина и развој на едем. Доколку се јават симптоми на влошување на срцевата функција, третманот со пиоглитазон треба да се прекине.

Експиенси со познат ефект

Овој медицински производ содржи помалку од 1mmol (23 mg) натриум во една доза и се смета за "sodium free".

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции;

Голем број на супстанции влијаат на метаболизмот на глюкоза и можат да налагаат прилагодување на дозата на инсулин гларгин.

Супстанциите кои можат да го потенцираат хипогликемичниот ефект и да ја зголемат осетливоста кон хипогликемија вклучуваат перорални антидијабетички препарати, АКЕ инхибитори, дисопирамид, фибрати, флуоксетин, МАО инхибитори, пентоксифилин, пропоксифен, салицилати и сулфонамидни антибиотици.

Супстанции кои можат да го намалат хипогликемичниот ефект вклучуваат кортикостероиди, даназол, диазоксид, диуретици, глукагон, изонијазид, естрогени и прогестогени, фенотијазински деривати, соматропин, симпатомиметички лекови (пр. епинефрин (адреналин), салбутамол, тербуталин), тиреоидни хормони, атипични антипсихотични лекови (пр. клозапин и оланзапин) и инхибитори на протеаза.

Бета блокаторите, клонидин, солите на литиум или алкохолот можат да **го потенцираат или намалат** хипогликемичниот ефект на инсулин. Пентамидин може да предизвика хипогликемија, која некогаш може да биде следена со хипергликемија.

Освен тоа, под влијание на симпатолитички лекови како што се бета блокатори, клонидин, гванетидин и резерпин, знаците за адренергична регулација можат да бидат намалени или отсутни.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Нема достапни податоци од контролирани клинички студии за експозиција на бремени жени на инсулин гларгин. Многубројните податоците од експонирани трудници (над 1000) од пост-маркетиншкото следење не укажуваат на појава



на специфични несакани дејства на инсулин гларгин на бременоста, и појава на специфични малформации ниту фето-неонатална токсичност. Анималните студии не укажуваат на репродуктивна токсичност на лекот. Во колку е неопходно, може да се смета на употреба на Lantus во текот на бременоста.

За пациентите со претходно постоечки или гестациски дијабетес, неопходно е одржување на добра метаболна контрола во текот на бременоста со цел да се спречи појава на несакани ефекти асоцирани со хипергликемија. Потребите за инсулин можат да се намалат во текот на првиот триместар и најчесто се зголемуваат во текот на вториот и третиот триместар од бременоста. Веднаш после породувањето, потребите од инсулин брзо се намалуваат (зголемен ризик од хипогликемија). Неопходна е внимателна контрола на нивото на глукоза.

Доење

Не е познато дали Lantus се излучува во мајчиното млеко. Инсулин гларгин е пептид кој во хуманиот дигестивен систем се разградува до аминокиселини; не се очекуваат несакани метаболни ефекти како последица на перорално внесен инсулин гларгин кај доенчиња. Во периодот на лактација потребно е прилагодување на дозата на инсулин и држење на диета.

Фертилитет

Анималните студии не укажуваат на директно штетно дејство на лекот врз фертилитетот.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Способноста на пациентот за концентрација и реакција може да биде намалена како резултат на хипогликемија или хипергликемија или како резултат на визуелни пореметувања. Ова може да претставува ризик за одредени ситуации каде овие способности се од посебно значење (пр. возење автомобил или ракување со машина).

Пациентите треба да се предупредат на внимателност за избегнување на хипогликемија додека возат. Ова е од посебно значење за оние пациенти кои имаат намалени или отсутни предупредувачки симптоми за хипогликемија или кои имаат чести епизоди на хипогликемија. Треба да се процени колку е препорачливо да се вози или управува со машина во вакви ситуации.

4.8 Несакани дејства

Збирен приказ на несаканите ефекти

Хипогликемијата (многу често) воглавно е најчесто несакано дејство при терапија со инсулин и може да се јави ако дозата на инсулин е превисока во однос на потребите за инсулин. (видете дел 4.4)

Табеларен приказ на несаканите ефекти

Подолу се прикажани несаканите дејства поврзани со употребата на инсулин гларгин кои се регистрирани во клиничките студии. Несаканите дејства се групирани по органски системи, според инциденцата на нивното јавување (многу чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$, до $< 1/10$; невообичаени: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; ретки: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; многу ретки: $< 1/10000$).

Несаканите дејства се прикажани според нивниот интензитет во редослед со опаѓање/намалување на сериозноста.



MedDRA Класи на органи и системи	Многу често	Често	Повремено	Ретко	Многу ретко
Нарушува- ње на имуниот систем				Алергиски реакции	
Нарушува- ње на метаболиза мот и исхраната	Хипогликемија				
Нарушува- ња на нервниот систем					Дисгезија
Нарушува- ња на окото				Нарушен вид; Ретинопат ија	
Кожни и поткожни ткивни пореметува- ња		Липохипер трофија	Липоатрофија		
Мускулоске- летни нару- шувања					Мијалгија
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација		Реакции на местото на апликација		Едем	

Опис на избрани несакани дејства

Метаболни и нутритивни нарушувања

Тешките хипогликемични напади, посебно ако се рекурентни, можат да доведат до невролошки оштетувања. Пролонгираните или тешки хипогликемични епизоди можат да бидат опасни по живот.

Кај повеќето пациенти, на знаците и симптомите на неврогликопенија им претходат знаци за адренергична-контра регулација. Воглавно, колку е поизразено и побрзо намалувањето на нивото на глукоза во крвта толку е поизразен феноменот на контра-регулација и нејзините симптоми (видете дел 4.4).

Нарушување во имунолошкиот систем

Алергиските реакции од брз тип кон инсулин се ретки. Ваквите реакции кон инсулин (вклучувајќи го и инсулин гларгин) или кон ексципиентите можат да се манифестираат со генерализирани кожни реакции, ангиоедем, бронхоспазам, хипотензија и шок, и можат да бидат опасни по живот.

Очи



Поизразени промени во гликемичната контрола можат да предизвикаат привремени визуелни оштетувања, заради привремени промени во тургидитетот и рефрактерниот индекс на леќите.

Долготрајната подобрена гликемична контрола го намалува ризикот од прогресивна дијабетичка ретинопатија. Интензивирањето на инсулинската терапија со прекин во подобрувањето на гликемичната контрола може да биде пропратено со привремено влошување на дијабетичката ретинопатија. Кај пациенти со пролиферативна ретинопатија, посебно ако не се третирани со фотокоагулација, тешките хипогликемични епизоди можат да резултираат со појава на транзиторна амауроza.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

На местото на инјектирање може да се јави липодистрофија и да ја одложи локалната ресорпција на инсулин. Континуираната ротација на местото на инјектирање во инјекционата површина може да помогне во намалувањето или превенцијата на овие реакции.

Општи нарушувања и реакции на местото на апликација

Реакции на местото на инјектирање кои вклучуваат црвенило, болка, чешање, раш, оток или инфламација. Најголемиот број од благите реакции кон инсулините на местото на инјектирање обично исчезнуваат во тек на неколку дена до неколку недели.

Ретко инсулинот може да предизвика задршка на натриум и едем, најчесто ако претходно метаболната контрола била лоша, а се подобрила со интензивирање на инсулинската терапија.

Педијатриска популација

Општо, безбедносниот профил кај деца и адолесценти (≤ 18 години) е сличен на безбедносниот профил кај возрасни..

Извештаите за несакани дејства од периодот по пуштање на лекот во промет вклучуваат почеста појава на реакции на местото на инјектирање (болка на местото на апликација, реакција на местото на инјектирање) и кожни реакции (раш, уртикарија) кај децата и адолесцентите (≤ 18 години) во споредба со возрасните.

Клинички студии за безбедноста кај пациенти под 2 годишна возраст не се достапни.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лекот кои се забележани по пуштањето на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националните центри за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со инсулин може да доведе до тешка, понекогаш долготрајна и опасна по живот хипогликемија.

Терапија на предозирање

Благите епизоди на хипогликемија обично можат да се третираат со перорални јагленихидрати. Може да биде потребно прилагодување на дозата на лекот, режимот на исхрана или физичката активност.



Потешките епизоди кои се проследени со кома, конвулзии или невролошки оштетувања можат да бидат третирани со интрамускуларна/субкутана администрација на глукагон или концентрирана интравенска глукоза. Може да биде потребно и да се одржува внесот на јаглени хидрати како и внимателен мониторинг поради можноста од рекурентност на хипогликемијата по привидното клиничко опоравување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармако-терапевтска група: Антидијабетички лек. Инсулин и аналози за инјектирање, со продолжено дејство.
АТС код: A10AE04

Механизам на дејство

Инсулин гларгин е хуман инсулински аналог, дизајниран да има ниска растворливост при неутрален рН. Тој е комплетно растворлив во киселиот рН на Lantus растворот за инјектирање (рН 4). По инјектирањето во поткожното ткиво, киселиот раствор се неутрализира, што води до формирање на микро преципитати, од кои мала количина на инсулин гларгин континуирано се ослободува, а со тоа овозможува рамномерен, неосцилирачки, предвидлив профил на инсулин гларгин во однос на параметрите концентрација/ време со негово продолжено времетраење на дејство.

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

Врзување за инсулинските рецептори: податоците од студиите изведени во *ин витро* услови укажуваат дека инсулин гларгин и неговите метаболити M1 и M2 покажуваат сличен афинитет за хуманите рецептори со хуманиот инсулин. Врзување за IGF-1 рецепторот: афинитетот на инсулин гларгин за хуманиот IGF-1 рецептор е за околу 5-8 пати поголем во однос на хуманиот инсулин (но за околу 70 - 80 пати понизок од афинитетот на IGF-1); M1 и M2 се врзуваат со IGF-1 рецепторот со нешто послаб афинитет споредено со хуманиот инсулин.

Кај пациентите со дијабетес мелитус тип 1 беше регистрирана значително пониска тотална терапевтска инсулинска концентрација (инсулин гларгин и неговите метаболити) од концентрацијата потребна за полу-максимална окупација на IGF-1 рецепторот и последователната активација на митогена пролиферација посредувана од овој рецептор. Присутните физиолошки концентрации на ендеген IGF-1 може да ја активираат митогената пролиферација; но терапевтските концентрации регистрирани за време на инсулинската терапија (вклучително и третманот со Lantus) се значително пониски од фармаколошката концентрација потребна за активирање на IGF-1 патот.

Примарно дејство на инсулинот, вклучувајќи го и инсулин гларгин, е регулација на метаболизмот на глукоза. Инсулинот и неговите аналози го намалуваат нивото на глукоза во крвта преку стимулирање на периферното превземање на глукоза, особено од страна на скелетната мускулатура и масното ткиво и преку инхибиција на хепаталната продукција на глукоза. Инсулинот ја инхибира липолизата во адипоцитите, ја инхибира протеолизата и ја зголемува протеинската синтеза.

Во клиничките фармаколошки студии, интравенски администрираните инсулин гларгин и хуман инсулин покажале еквипотентност при нивна администрација во исти дози. Како и со останатите инсулини, врз

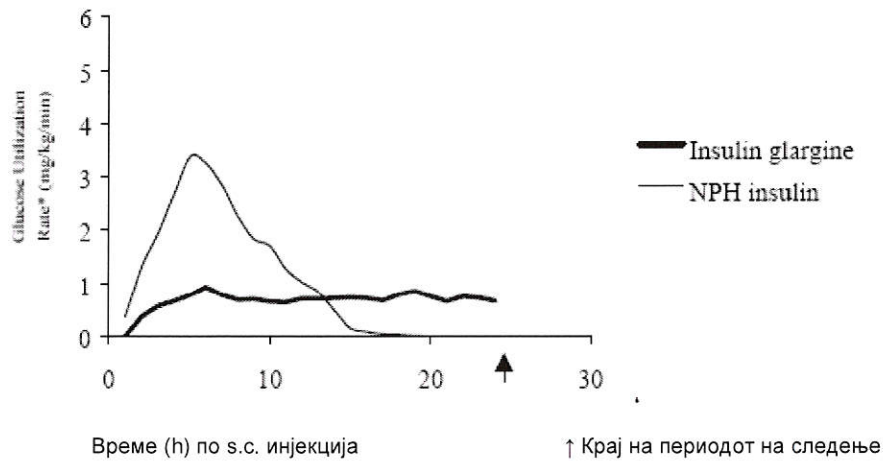


времетраењето на дејството на инсулин гларгин може да влијае физичката активност и други варијабли.

Во еугликемичните студии спроведени кај здрави доброволци или кај пациенти со тип 1 дијабет, почетокот на дејство на субкутаниот инсулин гларгин бил поспор во однос на хуманиот NPH инсулин, но неговото дејство било многу по рамномерно, без осцилации, а траењето на дејството било значајно продолжено.

Следниот графикон ги покажува резултатите од студија кај пациенти:

Активен профил кај пациенти со тип 1 дијабет



* количина на инфузирана гликоза за одржување константна серумска концентрација (средни вредности на час).

Подолгото времетраење на дејството на инсулин гларгин е директно поврзано со неговата поспора апсорпција, поради што е и можна администрација од еднаш на ден. Времетраењето на дејството на инсулин и аналозите на инсулин каков што е и инсулин гларгин може да варира кај различни лица, па дури и кај една иста индивидуа.

Во клиничките студии, симптомите на хипогликемија или регулаторниот хормонски одговор биле слични по интравенска администрација на инсулин гларгин и хуман инсулин кај здрави доброволци и пациенти со тип 1 дијабет.

Во пет годишна, отворена, NPH-контролирана клиничка студија со вклучени 1024 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 беше проценета ефикасноста на дејство на инсулин гларгин (еднаш на ден) врз дијабетичната ретинопатија. Прогресијата на ретинопатијата за 3 или повеќе чекори според скалата на студијата за ран третман на дијабетска ретинопатија (Early Tretman Diabetic Retinopathy Study-ETDRS scale) беше одредена преку фотографирање на фундусот.

Не беше регистрирана сигнификантна разлика во прогресијата на дијабетска ретинопатија при примена на инсулин гларгин споредено со NPH инсулин.

Студијата ORIGIN ("Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention") е мултицентрична, рандомизирана, 2x2 факторијална студија која била спроведена кај 12537 испитаници со висок кардиоваскуларен (CV) ризик и



нарушено ниво на гликоза на гладно (IFG) или нарушена толеранција на гликоза (IGT) (12% од учесниците) или со дијабетес тип 2 третиран со ≤ 1 орален антидијабетик (88% од учесниците). Пациентите биле рандомизирани да примаат инсулин гларгин (n=6264) титриран до FPG ≤ 95 mg/dL (5.3 mM) или стандардна терапија (n =6273).

Првиот ко-примарен параметер за ефикасност на исходот било времето до првата појава на кардиоваскуларна смрт, нефатален миокардијален инфаркт или нефатален инсулт а вториот ко-примарен параметер за ефикасност било времето до првата појава на било кој прв ко-примарен настан или реваскуларизациона интервенција (коронарна, каротидна или периферна) или хоспитализација заради срцева инсуфициенција.

Секундарните крајни цели вклучувале морталитет од било која причина и микроваскуларен исход.

Инсулин гларгин не влијаел врз релативниот ризик од CV болест и CV смрт споредено со стандардната терапија. Не биле забележани разлики меѓу инсулин гларгин и стандардната терапија во однос на: двата ко-примарни исходи; било која крајна цел која ги опфаќа овие исходи; морталитетот од било која причина или во однос на микроваскуларниот исход.

До крајот на студијата средната доза на инсулин гларгин била 0.42 U/kg. На почеток од студијата средната вредност на HbA1c на испитаниците била 6.4%; во текот на третманот средната вредност за HbA1c била 5.9%-6.4% за пациентите од инсулин гларгин групата и 6.2%-6.6% кај пациентите кои примале стандардна терапија.

Стапката на појава на тешка хипогликемија била 1.05 за инсулин гларгин групата и 0.30 за групата на стандарден третман; стапките на потврдена нетешка хипогликемија биле 7.71 и 2.44 за инсулин гларгин и стандардниот третман, соодветно. За време на шест годишната студија кај 42% од пациентите кои примале инсулин гларгин не се јавила хипогликемија.

На последната контрола во текот на третманот во инсулин гларгин групата бил забележан среден пораст на телесната тежина од 1.4 kg споредено со почетната вредност наспроти средното намалување на тежината од 0.8 kg забележано во групата која примала стандардна терапија.

Педијатриска популација

Во рандомизирана, контролирана клиничка студија, 349 педијатриски пациенти (на возраст од 6-15 години) со дијабетес мелитус тип 1 во времетраење од 28 недели беа третирани со базален инсулин во болус при што регуларниот инсулин беше аплициран пред секој оброк. Пациентите беа рандомизирани да примаат инсулин гларгин еднаш на ден (навечер пред спиење) и NPH инсулин еднаш или два пати на ден. Во двата протокола беше регистриран сличен ефект врз глико-хемоглобинот и инциденца на симптоматска хипогликемија; во инсулин гларгин групата споредено со NPH групата беше утврден поголем пад на плазматската концентрација на гликоза на гладно во однос на почетната вредност.

Во инсулин гларгин групата беше регистрирана и помалку тешка хипогликемија. 143 од пациентите од инсулин гларгин групата на студијата продолжиле да примаат инсулин гларгин во неконтролирана студија со средно време на следење од 2 години.

За време на оваа продолжена студија не беа регистрирани нови податоци за безбедноста на лекот.

Беше изведена вкрстена студија со вклучени 26 адолесценти на возраст од 12-18 години со дијабетес мелитус тип 1. Пациентите беа рандомизирани (секој третман беше администриран во тек на 16 недели во рандомизирачки редослед), да примаат инсулин гларгин + инсулин лиспро или NPH инсулин + регуларен хуман инсулин. Како и во претходно наведената педијатриска



студија, во инсулин гларгин групата споредено со NPH групата беше утврден поголем пад на плазматската концентрација на гликоза во однос на почетната вредност.

Во двата терапевски протокола беше регистрирана слична промена на HbA1c. Во инсулин гларгин/инсулин лиспро групата споредено со NPH/регуларен инсулин групата беше регистрирано повисоко ноктурално ниво на гликоза во крвта со среден успон од 5.4 mM наспроти 4.1 mM. Последователно и инциденцата на ноктурална хипогликемија беше 32% во инсулин гларгин/инсулин лиспро групата наспроти 52% во NPH/регуларен инсулин групата.

Била изведена 24-неделна (со паралелна група) студија за споредба на инсулин гларгин аплициран еднаш на ден, наутро; со NPH инсулин даван како базален инсулин, еднаш или два пати на ден. Во студијата биле вклучени 125 педијатриски пациенти со дијабетес тип 1 на возраст од 2-6 години. Двете групи на испитаници примале инсулин во болус пред оброците.

Примарната цел на студијата не била исполнета односно не била утврдена не-инфериорност на инсулин гларгин споредено со NPH инсулин во однос на појава на хипогликемија; во инсулин гларгин групата била забележана тенденција на пораст на хипогликемиските несакани ефекти [(инсулин гларгин:NPH (95% CI)=1.18 (0.97-1.44)].

Во двата терапевски протокола биле регистрирани слични варијации на гликохемоглобинот и гликозата. Во оваа студија не биле утврдени нови податоци за безбедност од употреба.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Кај здрави доброволци и пациенти со дијабет, серумските концентрации на инсулин укажуваат на поспора и значајно продолжена апсорпција, како и отсуство на пик по субкутано инјектирање на инсулин гларгин во однос на хуман NPH инсулин. Концентрациите биле конзистентни во однос на временскиот профил на фармакодинамската активност на инсулин гларгин. Графиконот прикажан погоре го покажува профилот на активност во функција на време на инсулин гларгин и NPH инсулин.

Инсулин гларгин инјектиран еднаш на ден постигнува "steady-state" ниво по 2-4 дена од администрација на првата доза.

Кога се администрира интравенски, полуживотот на елиминација на инсулин гларгин и хуман инсулин бил компарабилен.

По субкутана апликација на Lantus кај здрави лица и пациенти со дијабетес инсулин гларгин брзо се метаболизира на карбоксилниот крај од бета ланецот со формирање на два активни метаболити M1 (21A-Gly-инсулин) и M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-инсулин). Главен циркулирачки метаболит во плазмата е M1. Концентрацијата на M1 расте со зголемување на аплицираната доза на Lantus. Фармакокинетските и фармакодинамските податоци укажуваат дека ефектот на субкутаната инјекција на LANTUS примарно зависи од нивото на M1. Кај поголемиот број од испитаниците не можеше да се регистрира присуство на инсулин гларгин и метаболитот M2; а во случаите каде што беа детектирани инсулин гларгин и M2 нивната концентрација не покажа поврзаност со аплицираната доза на Lantus.

Анализата на подгрупите базирана на возраст и пол, во клиничките студии не покажа разлики во безбедноста и ефикасноста помеѓу пациентите третирани со инсулин гларгин во однос на сите останати доброволци вклучени во студијата.

Педијатриски пациенти

Била изведена една клиничка студија за проценка на фармакокинетиката на лекот кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до <6 години со дијабетес



мелитус тип 1 (видете дел 5.1). Кај децата кои го примале лекот била следена плазматската "trough" концентрација на инсулин гларгин и неговите главни метаболити M1 и M2. Податоците добиени од студијата укажуваат дека кај педијатриските пациенти се постигнуваат слични концентрации во плазмата како кај возрасни пациенти; не се регистрирани докази за акумулација на инсулин гларгин и неговите метаболити при долготрајна терапија со лекот.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за хуманата популација врз основа на изведените конвенционални студии за утврдување на безбедната фармакологија, токсичност по повеќекратна администрација, генотоксичност, карциноген потенцијал, токсичност врз репродукцијата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

- цинк хлорид,
- метакрезол,
- глицерол,
- хлороводородна киселина (за прилагодување на рН),
- натриум хидроксид (за прилагодување на рН) ,
- вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Lantus не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на употреба

3 години.

Рок на употреба по првата употреба

Производот може да се чува најдолго четири недели на температура до 30°C, далеку од директна изложеност на топлина и заштитен од директна светлина. Пенкалото кое се употребува не смее да се чува во ладилник. По секое инјектирање капачето мора да се стави на пенкалото за да го заштити од светлина.

6.4 Посебни мерки за чување

Пенкала пред употреба:

Да се чува во фрижидер на температура од 2-8°C.
Да не се замрзнува. Да се обезбеди амбалажата да не ги допира замрзнатите делови на фрижидерот.
Да се чува во надворешна амбалажа, за да се заштити од светлина.

По првата употреба:

За претпазливост при чување видете во дел 6.3.

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦАТА !

6.5 Опис и содржина на пакувањето

3 ml раствор во патрон (безбојно стакло тип 1) со црн клип (гума од бромобутил), со алуминиумски поклопец со стопер (бромобутил или ламинат од полиизопрен и бромобутил гума).



Патронот е запечатен во пенкало за инјектирање кое се исфрлува по искористувањето на целиот инсулин. Во пакувањето не се вклучени игли. Достапни се пакувања со 5 пенкала.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Пред првата употреба пенкалото треба да стои 1-2 часа на собна температура.

Пред употреба треба да се провери изгледот на инсулинот: растворот може да се употреби само ако е бистар, безбоен, без цврсти честички во него и да има конзистентност на вода. Lantus е раствор и не треба да се ресуспендира пред употреба.

Lantus не смее да се разредува или да се меша со други инсулини бидејќи може да дојде до промени во дејството (време/дејство) на лекот и преципитација.

Испразнетите пенкала не смее повторно да се употребуваат и треба соодветно да се отстранат.

Секое пенкало смее да го употребува само еден пациент за да се спречи ширење на инфекции.

Пред секоја апликација треба да се провери етикетата на инсулинот со цел да се избегне замена на инсулин гларгин со други инсулини. (видете дел 4.4)

Пред употреба на СолоСтар, треба внимателно да се прочитаат инструкциите за употреба кои се наведени во упатството за пациентот.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА дооел, ул. Луј Пастер 11/1/4, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2016

