

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. (Iniekcja).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

ABASAGLAR zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania.

ABASAGLAR przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.

Dawkowanie produktu ABASAGLAR (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt ABASAGLAR można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do insuliny glargine i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność insuliny glargine zostały wykazane dla młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności insuliny glargine u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

Zmiana innych produktów insuliny na produkt ABASAGLAR

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

Zmiana leczenia obejmującego podawanie insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat z zastosowaniem produktu ABASAGLAR

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

Zmiana leczenia obejmującego podawanie insuliny glargine 300 jednostek na schemat z zastosowaniem produktu ABASAGLAR

ABASAGLAR i Toujeo (insulina glargine 300 jednostek /ml) nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, u pacjentów, u których następuje zmiana dotychczasowego schematu leczenia insuliną podstawową z insuliny glargine 300 jednostek/ml raz na dobę na schemat z zastosowaniem produktu ABASAGLAR raz na dobę, należy zmniejszyć dotychczasową dawkę insuliny o około 20%.

W tym okresie zmniejszenie dawki dobowej insuliny powinno być wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Po tym okresie należy indywidualnie ustalić schemat leczenia.

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

U pacjentów stosujących duże dawki insuliny ze względu na obecność przeciwciał insuliny ludzkiej, może nastąpić poprawa reakcji na insulinę po zastosowaniu produktu leczniczego ABASAGLAR.

Sposób podawania

Produkt ABASAGLAR podaje się podskórnie.

Nie należy podawać produktu ABASAGLAR dożylnie, gdyż przedłużone działanie insuliny glargine zależy od podania jej do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podskórnej może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

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

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

Dodatkowe informacje o sposobie podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku niezadowalającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiperglikemii lub hipoglikemii należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

Zmiana insuliny na inny rodzaj lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), rodzaju (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po weryfikacji schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania insuliny glargine, można spodziewać się ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu - zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić.

Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano wyraźnie lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,

- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie niektóre inne leki (patrz punkt 4.5).

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

Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

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

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków.

Współistniejące choroby

Współistniejące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest dostosowanie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

Wstrzykiwacze do stosowania z wkładami zawierającymi insulinę ABASAGLAR

Wkłady mogą być stosowane wyłącznie we wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku firmy Lilly przeznaczonych do podawania insuliny i nie powinny być stosowane w innych wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku, ponieważ dokładność podawania dawek insuliny nie została ustalona dla innych wstrzykiwaczy.

Błędy związane ze stosowaniem insuliny

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

Jednoczesne stosowanie leku ABASAGLAR z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym

pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny ABASAGLAR z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny ABASAGLAR z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) przypadków zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że insulina glargine nie wywołuje swoistego działania niepożądanego na przebieg ciąży, nie powoduje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norowodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Można rozważyć stosowanie produktu ABASAGLAR w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub u pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, w celu zapobiegania występowaniu działań niepożądanych wynikających z hiperglikemii. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka ludzkiego. Nie należy spodziewać się działania na metabolizm połączonej insuliny glargine u karmionych piersią noworodków lub dzieci, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym do aminokwasów.

U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich szkodliwych działań na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego					
reakcje alergiczne				X	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
hipoglikemia	X				
Zaburzenia układu nerwowego					
zaburzenia smaku					X
Zaburzenia oka					
zaburzenia widzenia				X	
retinopatia				X	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
lipohypertrofia		X			
lipoatrofia			X		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
bóle mięśniowe					X
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
odczyny w miejscu wstrzyknięcia		X			
obrzęki				X	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia. U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. Występowanie przeciwciał o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz insuliny glarginę obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstotliwością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glarginę. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Zaburzenia oka

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

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Podobnie jak w przypadku stosowania innych rodzajów insuliny, może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi. Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

ABASAGLAR jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

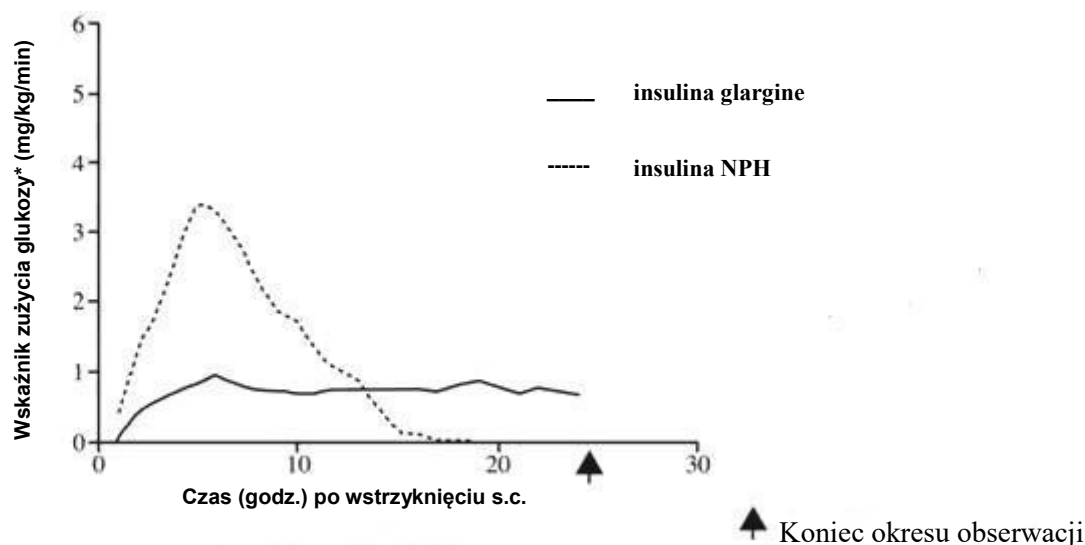
Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.

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

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

Poniższy wykres przedstawia wyniki badania w grupie pacjentów z cukrzycą.

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



* Określono jako ilość glukozy podanej we wlewie dożylnym w celu utrzymania stałego stężenia glukozy w surowicy (wartości średnie w odstępach godzinnych).

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Badanie ORIGIN (ang. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją o modelu czynnikowym 2x2, w którym udział wzięło 12 537 uczestników należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z nieprawidłowym poziomem glukozy na czczo, zaburzeniami tolerancji glukozy (12% uczestników) lub cukrzycą typu 2, przyjmujących nie więcej niż 1 doustny lek przeciw cukrzycowy (88% uczestników). Uczestników badania randomizowano (1:1) do grupy przyjmującej insulinę glargine (n=6264) w dawce modyfikowanej tak, by uzyskać stężenie glukozy na czczo ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), albo do grupy leczonej standardowo (n=6273).

Pierwszym równorzędnym pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas upływający do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udaru mózgu bez skutku śmiertelnego, a drugim równorzędnym pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas upływający do wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z równorzędnych zdarzeń pierwszorzędowych, przeprowadzenia procedury rewaskularyzacyjnej (na naczyniach wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono zgony ze wszystkich przyczyn oraz parametr złożony w postaci powikłań mikroangiopatycznych.

Stosowanie insuliny glargine nie spowodowało zmiany względnego ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem standardowym. Nie wykazano żadnych różnic między leczeniem insuliną glargine a leczeniem standardowym w odniesieniu do dwóch wspomnianych równorzędnych parametrów pierwszorzędowych; któregośkolwiek z punktów końcowych wchodzących w skład tych parametrów; zgonów ze wszystkich przyczyn; lub złożonego punktu końcowego w postaci powikłań mikroangiopatycznych.

Do dnia zakończenia badania średnia dawka insuliny glargine wynosiła 0,42 j./kg. Mediana wartości HbA_{1c} w punkcie wyjścia wynosiła 6,4%, a w całym okresie obserwacji kontrolnej mediana wartości HbA_{1c} oznaczanych w trakcie leczenia wahała się w zakresie od 5,9% do 6,4% w grupie leczonej insuliną glargine i od 6,2% do 6,6% w grupie leczonej standardowo. Wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów z ciężką hipoglikemią przypadająca na 100 pacjento-lat ekspozycji) wyniósł 1,05 w grupie leczonej insuliną glargine i 0,30 w grupie leczonej standardowo, a wskaźnik występowania potwierdzonej hipoglikemii nieuznanej za ciężką wyniósł 7,71 w grupie leczonej insuliną glargine i 2,44 w grupie leczonej standardowo. Podczas tego trwającego 6 lat badania u 42% osób leczonych insuliną glargine nie wystąpił ani jeden incydent hipoglikemii.

Podczas ostatniej wizyty przewidzianej w trakcie leczenia masa ciała wzrastała średnio o 1,4 kg w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej insuliną glargine i zmniejszała się średnio o 0,8 kg w grupie leczonej standardowo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym dzieci (w wieku od 6 do 15 lat) z cukrzycą typu 1 (n=349) były leczone przez 28 tygodni według schematu baza-bolus z zastosowaniem ludzkiej insuliny przed każdym posiłkiem. Insulinę glargine podawano jeden raz na dobę przed snem, a insulinę NPH raz lub dwa razy na dobę. W obu leczonych grupach zaobserwowano podobny wpływ na stężenie hemoglobiny glikowanej oraz częstość występowania hipoglikemii, jednak stężenie glukozy w osoczu na czczo obniżyło się bardziej w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH.

Również częstość występowania ciężkich hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej insuliną glargine. Stu czterdziestu trzech pacjentów z grupy leczonej insuliną glargine kontynuowało leczenie insuliną glargine w niekontrolowanej przedłużonej fazie tego badania z obserwacją trwającą średnio 2 lata. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas wydłużonego okresu leczenia insuliną glargine.

Przeprowadzono także skrzyżowane badanie w którym porównywano insulinę glargine z insuliną lispro do insuliny NPH w skojarzeniu ze zwykłą insuliną ludzką (każda terapia stosowana w losowej kolejności przez 16 tygodni) u 26 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 12 do 18 lat. Tak jak w badaniu u dzieci opisanym powyżej, zmniejszenie stężenia glukozy na czczo w porównaniu do wartości wyjściowych było większe w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH.

Zmiana HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowych była podobna w obu grupach, chociaż wartości stężenia glukozy rejestrowane w nocy były istotnie większe w grupie leczonej insuliną glargine/lispro niż w grupie leczonej insuliną NPH/zwykłą insuliną ludzką, odpowiednio ze średnim najmniejszym stężeniem (nadir) 5,4 mM w porównaniu do 4,1 mM. Częstość występowania nocnych hipoglikemii wynosiła 32% w grupie leczonej insuliną glargine/lispro w porównaniu do 52% w grupie leczonej insuliną NPH/zwykłą insuliną ludzką.

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

Główny cel, którym było wykazanie, że insulina glargine nie jest gorsza niż insulina NPH pod względem liczby hipoglikemii ogółem nie został osiągnięty. Wykazano tendencję do większej liczby przypadków

hipoglikemii u pacjentów przyjmujących insulinę glargine [insulina glargine: wskaźnik częstości vs NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)].

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym insuliny glargine zdrowym ochotnikom i pacjentom z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy krwi wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie oraz brak szczytowego stężenia w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH.

Stężenia w surowicy krwi były zgodne z profilem aktywności farmakodynamicznej insuliny glargine.

Powyższa rycina 1 przedstawia profile aktywności insuliny glargine oraz insuliny NPH w czasie.

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

Biotransformacja

Po wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z cukrzycą insulina glargine jest szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina).

Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką insuliny glargine.

Wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki wskazują na to, że działanie insuliny glargine po podskórnym wstrzyknięciu wynika głównie z ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były wykrywalne u przeważającej większości pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki insuliny glargine.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym okresy półtrwania insuliny glargine i insuliny ludzkiej były porównywalne.

Szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cynku tlenek,
metakrezol,
glicerol,
kwas solny (do ustalenia pH),
sodu wodorotlenek (do ustalenia pH),
woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu

Produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze nieprzekraczającej 30°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwacze będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Unikać bezpośredniego kontaktu produktu ABASAGLAR z zamrażalnikiem lub z pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (ze szkła bezbarwnego typu 1), z tłokiem (z gumy chlorobutyłowej), z dyskiem uszczelniającym (z warstwy poliizoprenu i gumy bromobutyłowej), z aluminium kapslem.

Opakowania zawierające 1, 2, 5, 10 wkładów lub opakowania zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Wstrzykiwacz do insuliny

Wkłady produktu ABASAGLAR można używać wyłącznie we wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku firmy Lilly przeznaczonych do podawania insuliny (patrz punkt 4.4).

Należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w instrukcji dołączonej do wstrzykiwacza.

Zakładając wkład i igłę oraz podając insulinę należy postępować zgodnie z instrukcjami obsługi wstrzykiwacza.

Jeżeli wstrzykiwacz do insuliny jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza.

Wkład

Przed użyciem wkładu należy go obejrzeć i tylko wtedy zastosować, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie stwierdza się w nim żadnych cząstek stałych a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody. Produkt ABASAGLAR jest roztworem i nie wymaga dodania rozpuszczalnika przed użyciem. Przed wstrzyknięciem insuliny należy usunąć pęcherzyki powietrza (patrz instrukcja użycia wstrzykiwacza).

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz musi być stosowany tylko przez jednego pacjenta.

Nie należy napełniać ponownie zużytych wkładów i należy je odpowiednio usunąć. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insulin (patrz punkt 4.4).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Regional Operations GmbH., Kölblgasse 8-10, 1030, Wiedeń, Austria.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/001

EU/1/14/944/002

EU/1/14/944/003

EU/1/14/944/004

EU/1/14/944/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. KwikPen. (Iniekcja).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

ABASAGLAR zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania.

ABASAGLAR przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.

Dawkowanie produktu ABASAGLAR (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt ABASAGLAR można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do insuliny glargine i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność insuliny glargine zostały wykazane dla młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności insuliny glargine u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

Zmiana innych produktów insuliny na produkt ABASAGLAR

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

Zmiana leczenia obejmującego podawanie insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat z zastosowaniem produktu ABASAGLAR

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

Zmiana leczenia obejmującego podawanie insuliny glargine 300 jednostek na schemat z zastosowaniem produktu ABASAGLAR

ABASAGLAR i Toujeo (insulina glargine 300 jednostek /ml) nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, u pacjentów, u których następuje zmiana dotychczasowego schematu leczenia insuliną podstawową z insuliny glargine 300 jednostek/ml raz na dobę na schemat z zastosowaniem produktu ABASAGLAR raz na dobę, należy zmniejszyć dotychczasową dawkę insuliny o około 20%.

W tym okresie zmniejszenie dawki dobowej insuliny powinno być wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Po tym okresie należy indywidualnie ustalić schemat leczenia.

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

U pacjentów stosujących duże dawki insuliny ze względu na obecność przeciwciał insuliny ludzkiej, może nastąpić poprawa reakcji na insulinę po zastosowaniu produktu leczniczego ABASAGLAR.

Sposób podawania

Produkt ABASAGLAR podaje się podskórnie.

Nie należy podawać produktu ABASAGLAR dożylnie, gdyż przedłużone działanie insuliny glargine zależy od podania jej do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podskórnej może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

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

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

Dodatkowe informacje o sposobie podawania, patrz punkt 6.6.

Przed użyciem wstrzykiwacza ABASAGLAR KwikPen należy uważnie zapoznać się z treścią instrukcji użycia wstrzykiwacza zawartej w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku niezadowalającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiperglikemii lub hipoglikemii należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

Zmiana insuliny na inny typ lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), typu (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po weryfikacji schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania insuliny glargine, można spodziewać się ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu - zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić.

Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano wyraźnie lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie niektóre inne leki (patrz punkt 4.5).

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

Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

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

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków.

Współistniejące choroby

Współistniejące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest dostosowanie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

Błędy związane ze stosowaniem insuliny

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

Jednoczesne stosowanie leku ABASAGLAR z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny ABASAGLAR z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny ABASAGLAR z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w

celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) przypadków zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że insulina glargine nie wywołuje swoistego działania niepożądanego na przebieg ciąży, nie powoduje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Można rozważyć stosowanie produktu ABASAGLAR w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub u pacjentek z cukrzycą ciążarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, w celu zapobiegania występowaniu działań niepożądanych wynikających z hiperglikemii. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka ludzkiego. Nie należy spodziewać się działania na metabolizm połączony z insuliną glargine u karmionych piersią noworodków lub dzieci, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym do aminokwasów.

U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich szkodliwych działań na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego					
reakcje alergiczne				X	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
hipoglikemia	X				
Zaburzenia układu nerwowego					
zaburzenia smaku					X
Zaburzenia oka					
zaburzenia widzenia				X	
retinopatia				X	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
lipohypertrofia		X			
lipoatrofia			X		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
bóle mięśniowe					X
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
odczyny w miejscu wstrzyknięcia		X			
obrzęki				X	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia. U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. Występowanie przeciwciał o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz insuliny glarginę obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstotliwością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glarginę. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Zaburzenia oka

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

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Podobnie jak w przypadku stosowania innych rodzajów insuliny, może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi. Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

ABASAGLAR jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

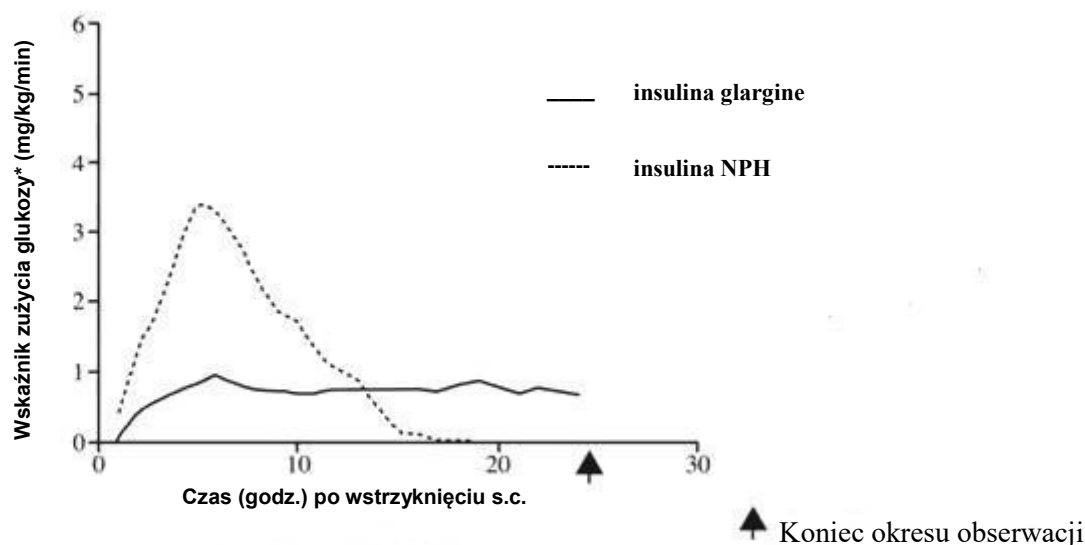
Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.

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

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

Poniższy wykres przedstawia wyniki badania w grupie pacjentów z cukrzycą.

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



* Określono jako ilość glukozy podanej we wlewie dożylnym w celu utrzymania stałego stężenia glukozy w surowicy (wartości średnie w odstępach godzinnych).

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Badanie ORIGIN (ang. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją o modelu czynnikowym 2x2, w którym udział wzięło 12 537 uczestników należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z nieprawidłowym poziomem glukozy na czczo, zaburzeniami tolerancji glukozy (12% uczestników) lub cukrzycą typu 2, przyjmujących nie więcej niż 1 doustny lek przeciwcukrzycowy (88% uczestników). Uczestników badania randomizowano (1:1) do grupy przyjmującej insulinę glargine (n=6264) w dawce modyfikowanej tak, by uzyskać stężenie glukozy na czczo ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), albo do grupy leczonej standardowo (n=6273).

Pierwszym równorzędnym pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas upływający do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub udaru mózgu bez skutku śmiertelnego, a drugim równorzędnym pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas upływający do wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z równorzędnych zdarzeń pierwszorzędowych, przeprowadzenia procedury rewaskularyzacyjnej (na naczyniach wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono zgony ze wszystkich przyczyn oraz parametr złożony w postaci powikłań mikroangiopatycznych.

Stosowanie insuliny glargine nie spowodowało zmiany względnego ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem standardowym. Nie wykazano żadnych różnic między leczeniem insuliną glargine a leczeniem standardowym w odniesieniu do dwóch wspomnianych równorzędnych parametrów pierwszorzędowych; któregokolwiek z punktów końcowych wchodzących w skład tych parametrów; zgonów ze wszystkich przyczyn; lub złożonego punktu końcowego w postaci powikłań mikroangiopatycznych.

Do dnia zakończenia badania średnia dawka insuliny glargine wynosiła 0,42 j./kg. Mediana wartości HbA_{1c} w punkcie wyjścia wynosiła 6,4%, a w całym okresie obserwacji kontrolnej mediana wartości HbA_{1c} oznaczanych w trakcie leczenia wahała się w zakresie od 5,9% do 6,4% w grupie leczonej insuliną glargine i od 6,2% do 6,6% w grupie leczonej standardowo. Wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów z ciężką hipoglikemią przypadająca na 100 pacjento-lat ekspozycji) wyniósł 1,05 w grupie leczonej insuliną glargine i 0,30 w grupie leczonej standardowo, a wskaźnik występowania potwierdzonej hipoglikemii nieuznanej za ciężką wyniósł 7,71 w grupie leczonej insuliną glargine i 2,44 w grupie leczonej standardowo. Podczas tego trwającego 6 lat badania u 42% osób leczonych insuliną glargine nie wystąpił ani jeden incydent hipoglikemii.

Podczas ostatniej wizyty przewidzianej w trakcie leczenia masa ciała wzrastała średnio o 1,4 kg w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej insuliną glargine i zmniejszała się średnio o 0,8 kg w grupie leczonej standardowo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym dzieci (w wieku od 6 do 15 lat) z cukrzycą typu 1 (n=349) były leczone przez 28 tygodni według schematu baza-bolus z zastosowaniem ludzkiej insuliny przed każdym posiłkiem. Insulinę glargine podawano jeden raz na dobę przed snem, a insulinę NPH raz lub dwa razy na dobę. W obu leczonych grupach zaobserwowano podobny wpływ na stężenie hemoglobiny glikowanej oraz częstość występowania hipoglikemii, jednak stężenie glukozy w osoczu na czczo obniżyło się bardziej w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH.

Również częstość występowania ciężkich hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej insuliną glargine. Stu czterdziestu trzech pacjentów z grupy leczonej insuliną glargine kontynuowało leczenie insuliną glargine w niekontrolowanej przedłużonej fazie tego badania z obserwacją trwającą średnio 2 lata. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas wydłużonego okresu leczenia insuliną glargine.

Przeprowadzono także skrzyżowane badanie w którym porównywano insulinę glargine z insuliną lispro do insuliny NPH w skojarzeniu ze zwykłą insuliną ludzką (każda terapia stosowana w losowej kolejności przez 16 tygodni) u 26 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 12 do 18 lat. Tak jak w badaniu u dzieci opisanym powyżej, zmniejszenie stężenia glukozy na czczo w porównaniu do wartości wyjściowych było większe w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH.

Zmiana HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowych była podobna w obu grupach, chociaż wartości stężenia glukozy rejestrowane w nocy były istotnie większe w grupie leczonej insuliną glarine/lispro niż w grupie leczonej insuliną NPH/zwykłą insuliną ludzką, odpowiednio ze średnim najmniejszym stężeniem (nadir) 5,4 mM w porównaniu do 4,1 mM. Częstość występowania nocnych hipoglikemii wynosiła 32% w grupie leczonej insuliną glargine/lispro w porównaniu do 52% w grupie leczonej insuliną NPH/zwykłą insuliną ludzką.

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

Główny cel, którym było wykazanie, że insulina glargine nie jest gorsza niż insulina NPH pod względem liczby hipoglikemii ogółem nie został osiągnięty. Wykazano tendencję do większej liczby przypadków

hipoglikemii u pacjentów przyjmujących insulinę glargine [insulina glargine: wskaźnik częstości vs NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)].

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym insuliny glargine zdrowym ochotnikom i pacjentom z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy krwi wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie oraz brak szczytowego stężenia w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH.

Stężenia w surowicy krwi były zgodne z profilem aktywności farmakodynamicznej insuliny glargine.

Powyższa rycina 1 przedstawia profile aktywności insuliny glargine oraz insuliny NPH w czasie.

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

Biotransformacja

Po wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z cukrzycą insulina glargine jest szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina).

Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką insuliny glargine.

Wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki wskazują na to, że działanie insuliny glargine po podskórnym wstrzyknięciu wynika głównie z ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były wykrywalne u przeważającej większości pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki insuliny glargine.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym okresy półtrwania insuliny glargine i insuliny ludzkiej były porównywalne.

Szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cynku tlenek,
metakrezol,
glicerol,
kwas solny (do ustalenia pH),
sodu wodorotlenek (do ustalenia pH),
woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu

Produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze nieprzekraczającej 30°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwacze będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Unikać bezpośredniego kontaktu produktu ABASAGLAR z zamrażalnikiem lub z pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (ze szkła bezbarwnego typu 1), z tłokiem (z gumy chlorobutyłowej), z dyskiem uszczelniającym (z warstwy poliizoprenu i gumy bromobutyłowej) z aluminiowym kapslem.

Wkład jest umieszczony w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Opakowania zawierają 1, 2, 5 lub 10 (opakowania zbiorcze zawierające 2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Igły nie są dołączone do opakowania.

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

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

ABASAGLAR KwikPen

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

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

Nie należy napełniać ponownie zużytych wstrzykiwaczy i należy je w odpowiedni sposób usunąć.

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz musi być stosowany tylko przez jednego pacjenta.

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

Postępowanie ze wstrzykiwaczem

Pacjent powinien zostać poinstruowany o konieczności uważnego zapoznania się z instrukcją obsługi zawartą w opakowaniu przed zastosowaniem wstrzykiwacza ABASAGLAR KwikPen.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Regional Operations GmbH., Kölblgasse 8-10, 1030, Wiedeń, Austria.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/005
EU/1/14/944/006
EU/1/14/944/007
EU/1/14/944/008
EU/1/14/944/010
EU/1/14/944/011
EU/1/14/944/012
EU/1/14/944/013

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Lilly del Caribe, Inc.
12.3 km 65th Infantry Road
Carolina, PR 00985
Portoryko

Eli Lilly and Company
Indianapolis
Indiana 46285
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

ABASAGLAR 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie i w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu

Lilly France S.A.S.
2, rue du Colonel Lilly
F-67640 Fegersheim
Francja

ABASAGLAR 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Eli Lilly Italia S.p.A.,
Via Gramsci 731-733,
50019 Sesto Fiorentino, (FI)
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – Wkład. Opakowanie po 1, 2, 5 i 10 sztuk.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Insulina glargine

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór od wstrzykiwań

1 wkład zawierający 3 ml

2 wkłady po 3 ml

5 wkładów po 3 ml

10 wkładów po 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wkłady należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach firmy Lilly przeznaczonych do stosowania z wkładami 3 ml.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy wyrzucić po 28 dniach po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Regional Operations GmbH,
Kölblgasse 8-10,
1030, Wiedeń,
Austria.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/001	1 wkład
EU/1/14/944/002	2 wkłady
EU/1/14/944/003	5 wkładów
EU/1/14/944/009	10 wkładów

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ABASAGLAR

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE (bez „blue box”) składnik opakowania zbiorczego – Wkład

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Insulina glargine

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór od wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 5 wkładów po 3 ml. Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wkłady należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach firmy Lilly przeznaczonych do stosowania z wkładami 3 ml.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy wyrzucić po 28 dniach po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Regional Operations GmbH.,
Kölblgasse 8-10,
1030, Wiedeń,
Austria.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ABASAGLAR

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (z „blue box”) opakowanie zbiorcze – Wkład

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Insulina glargine

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 10 wkładów (2 opakowania po 5 wkładów) po 3 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wkłady należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach firmy Lilly przeznaczonych do stosowania z wkładami 3 ml.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy wyrzucić po 28 dniach po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Regional Operations GmbH.,
Kölblgasse 8-10,
1030, Wiedeń,
Austria.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ABASAGLAR

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – KwikPen. Opakowanie po 1, 2 i 5 sztuk.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu

Insulina glargine

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, KwikPen

1 wstrzykiwacz zawierający 3 ml

2 wstrzykiwacze po 3 ml

5 wstrzykiwaczy po 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Teraz można ustawić do 80 jednostek

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy wyrzucić wstrzykiwacz po 28 dniach po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wkład przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po użyciu należy nałożyć nasadkę wstrzykiwacza w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Regional Operations GmbH.,
Kölblgasse 8-10,
1030, Wiedeń,
Austria.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/005	1 wstrzykiwacz
EU/1/14/944/006	2 wstrzykiwacze
EU/1/14/944/007	5 wstrzykiwaczy
EU/1/14/944/010	1 wstrzykiwacz
EU/1/14/944/011	2 wstrzykiwacze
EU/1/14/944/012	5 wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ABASAGLAR

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE (bez „blue box”) składnik opakowania zbiorczego – KwikPen.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Insulina glargine

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, KwikPen

Opakowanie zbiorcze: 5 wstrzykiwaczy po 3 ml. Składniki opakowania zbiorczego, nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Teraz można ustawić do 80 jednostek

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy wyrzucić wstrzykiwacz po 28 dniach po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wkład przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po użyciu należy nałożyć nasadkę wstrzykiwacza w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Regional Operations GmbH.,
Kölblgasse 8-10,
1030, Wiedeń,
Austria.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/008

EU/1/14/944/013

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ABASAGLAR

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (z „blue box”) opakowanie zbiorcze – KwikPen

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Insulina glargine

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, KwikPen

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy po 3 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Teraz można ustawić do 80 jednostek

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy wyrzucić wstrzykiwacz po 28 dniach po pierwszym użyciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wkład przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

W trakcie użytkowania:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po użyciu należy nałożyć nasadkę wstrzykiwacza w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Regional Operations GmbH.,
Kölblgasse 8-10,
1030, Wiedeń,
Austria.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/944/008

EU/1/14/944/013

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ABASAGLAR

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WKŁADU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań
Insulina glargine
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - KwikPen

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ABASAGLAR 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań
KwikPen
Insulina glargine
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE