

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras vid typ 2-diabetes endast för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

ABASAGLAR 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 100 enheter insulin glargin* (motsvarande 3.64 mg).

En cylinderampull innehåller 3 ml injektionsvätska, vilket motsvarar 300 enheter.

* tillverkas genom rekombinant DNA-teknik varvid *Escherichia coli* används.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

ABASAGLAR innehåller insulin glargin, en insulinanalog som har förlängd effektduration.

ABASAGLAR ska administreras en gång om dagen och kan ges vid valfri tidpunkt. Det ska dock ges vid samma tidpunkt varje dag.

Dosregimen (dos och tidpunkt) ska anpassas individuellt. Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 kan ABASAGLAR även ges tillsammans med ett peroralt antidiabetikum.

Styrkan för denna beredning anges i enheter. Dessa enheter är specifika för insulin glargin och är inte detsamma som internationella enheter eller enheter som används för andra insulinanaloger (se avsnitt 5.1).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Hos äldre kan progressiv försämring av njurfunktionen leda till ett stadigt minskat behov av insulin.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan insulinbehovet vara nedsatt på grund av minskad insulinmetabolism.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan insulinbehovet vara nedsatt till följd av minskad kapacitet för glukoneogenes och minskad insulinmetabolism.

Pediatrik population

Ungdomar och barn från 2 års ålder

Säkerhet och effekt av insulin glargin har fastställts hos ungdomar och barn från 2 års ålder (se avsnitt 5.1). Dosregimen (dos och tidpunkt) ska anpassas individuellt.

Barn yngre än 2 år

Säkerhet och effekt av insulin glargin har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Byte från andra insuliner till ABASAGLAR

Vid byte från en behandlingsregim med medellångverkande eller långverkande insulin till en regim med ABASAGLAR, kan en justering av dosen av basinsulinet krävas och annan samtidig diabetesbehandling kan behöva anpassas (dos och tidpunkt för tillägg av snabbverkande insuliner eller snabbverkande insulinanaloger eller doseringen av orala antidiabetika).

Byte från NPH-insulin två gånger dagligen till ABASAGLAR

För att minska risken för hypoglykemi under natten och tidig morgon, bör patienter som ändrar basinsulinbehandling från NPH-insulin två gånger per dag till ABASAGLAR som ges en gång per dag minska dygnsdosen av basinsulin med ca 20-30% under de första veckorna av behandlingen.

Byte från insulin glargin 300 enheter/ml till ABASAGLAR

ABASAGLAR och Toujeo (insulin glargin 300 enheter/ml) är inte bioekvivalenta och är inte direkt utbytbara. För att minska risken för hypoglykemi, bör patienter som ändrar sin basinsulinregim från behandling med insulin glargin 300 enheter/ml en gång dagligen till ABASAGLAR en gång dagligen minska dosen med cirka 20%.

Under de första veckorna bör minskningen, åtminstone delvis, kompenseras av en ökning av det insulin som ges i samband med måltider. Efter denna period bör doseringen justeras individuellt.

Noggrann kontroll av metabolismen rekommenderas vid bytet och under de närmast påföljande veckorna.

Med förbättrad metabol kontroll och ökad insulinkänslighet kan det bli nödvändigt med ytterligare justering av dosregimerna.

Dosjustering kan också krävas om t ex patientens vikt eller livsstil förändras, vid ändrad tidpunkt för insulindosering eller om andra omständigheter uppkommer som ökar känsligheten för hypoglykemi eller hyperglykemi (se avsnitt 4.4).

Patienter som står på höga insulindoser på grund av antikroppar mot humaninsulin kan uppleva förbättrad insulineffekt med ABASAGLAR.

Administreringssätt

ABASAGLAR administreras subkutan.

ABASAGLAR ska inte administreras intravenöst. Den förlängda effektdurationen för insulin glargin är beroende av att det injiceras i subkutan vävnad. Intravenös administrering av den vanliga subkutana dosen kan ge allvarlig hypoglykemi.

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i seruminsulin- eller glukosvärden har observerats efter subkutan injektion av insulin glargin i buk, lår eller tricepsmuskel.

Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt 4.4 och 4.8).

ABASAGLAR får inte blandas med annat insulin eller spädas. Blandning eller spädning kan ändra tids-/verkningsprofilen och blandning kan förorsaka utfällning. För ytterligare upplysningar om hantering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings­satsnummer dokumenteras.

Diabetesketoacidosis

ABASAGLAR ska inte användas för behandling av diabetesketoacidosis. Behandling med vanligt snabbverkande insulin , som ges intravenöst, rekommenderas vid detta tillstånd.

Insulinbehov och dosjustering

Vid otillräcklig blodsockerkontroll eller vid benägenhet för hyperglykemiska eller hypoglykemiska episoder måste en kontroll av patientens efterlevnad av den föreskrivna behandlingsregimen, val av injektionsställen och injektionsteknik och alla andra relevanta faktorer göras innan en dosjustering övervägs.

Om en patient sätts över till en annan typ av insulin eller till ett annat insulinmärke bör detta ske under noggrann medicinsk övervakning. Ändring av styrka, märke (tillverkare), typ (regular, NPH, Lente, långverkande, osv), ursprung (animaliskt, humant, humana insulinanaloger) och/eller tillverkningsmetod kan göra att dosen behöver ändras.

Hypoglykemi

Tidpunkten när hypoglykemi uppstår beror på verkningsprofilen hos de insuliner som används och kan därför ändras när behandlingsregimen ändras. Då insulin glargin är mer

långverkande som basinsulin kan man förvänta mindre hypoglykemi under natten men istället kan hypoglykemi uppkomma tidigt på morgonen.

Särskild försiktighet bör iakttas och intensifierad blodsockerkontroll är tillrådlig hos patienter där hypoglykemiska episoder kan vara av särskild klinisk betydelse, t ex hos patienter med signifikanta stenoser i kranskärnen eller i blodkärlen som försörjer hjärnan (risk för kardiella- eller cerebrala komplikationer pga hypoglykemi) och hos patienter med proliferativ retinopati, i synnerhet om denna inte behandlats med fotokoagulation (risk för transitorisk amauros efter hypoglykemi).

Patienterna bör känna till de omständigheter då varningssymtomen på hypoglykemi minskar. Hos vissa riskgrupper kan varningssymtom på hypoglykemi vara förändrade, vara mindre uttalade eller utebli.

Till dessa hör patienter:

- vars blodsockerkontroll är märkbart förbättrad,
- hos vilka hypoglykemi utvecklas gradvis,
- som är äldre,
- som har bytt från djurinsulin till humaninsulin,
- som har en autonom neuropati,
- som har haft diabetes länge,
- som lider av psykisk sjukdom,
- som får samtidig behandling med vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Sådana situationer kan ge upphov till allvarlig hypoglykemi (och möjligen medföra medvetlöshet) innan patienten inser att det är hypoglykemi.

Den förlängda effekten av subkutant givet insulin glargin kan eventuellt fördröja återhämtningen från hypoglykemi.

Om normala eller sänkta värden för glykosylerat hemoglobin konstateras måste risken för återkommande, ej uppmärksammade (särskilt nattliga) episoder med hypoglykemi beaktas.

För att minska risken för hypoglykemi är det av avgörande betydelse att patienten följer dos- och dietföreskrifterna och administrerar insulinet korrekt samt uppmärksammar symtom på hypoglykemi.

Faktorer som ökar benägenheten för hypoglykemi kräver särskilt noggrann övervakning och kan göra det nödvändigt med en dosjustering. Till dessa hör:

- byte av injektionsområde,
- ökad insulinkänslighet (t ex genom eliminering av stressfaktorer),
- ovana vid, ökad eller långvarig fysisk aktivitet,
- interkurrenta sjukdomar (t ex kräkningar, diarré),
- otillräckligt födointag,
- uteblivna måltider,
- alkoholkonsumtion,
- vissa okompenserade endokrina störningar, (t ex hypotyroidism och främre hypofys- eller binjurebarksinsufficiens),
- samtidig behandling med vissa andra läkemedel.

Injektionsteknik

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidosis. Det finns

en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi. Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

Interkurrenta sjukdomar

Interkurrent sjukdom kräver intensifierad metabol övervakning. I många fall är urintest för ketoner indicerat och det är ofta nödvändigt att justera insulindosen. Insulinbehovet ökar vanligen. Patienter med typ-1-diabetes måste fortsätta att regelbundet inta åtminstone en liten mängd kolhydrater, även om de bara kan äta lite eller inte alls eller kräks o.s.v., och de får aldrig hoppa över insulinet helt.

Insulinantikroppar

Administrering av insulin kan leda till att antikroppar mot insulin bildas. I sällsynta fall kan förekomst av sådana insulinantikroppar kräva justering av insulindosen för att korrigera tendens till hyper- eller hypoglykemi (se avsnitt 5.1).

Pennor som används med ABASAGLAR cylinderampuller

ABASAGLAR cylinderampuller ska endast användas i en flergångspenna för insulin från Lilly och ska inte användas med några andra flergångspennor, eftersom doseringsnoggrannheten inte har fastställts med andra pennor.

Felmedicinering

Felmedicinering har rapporterats där andra insuliner, särskilt kortverkande insuliner, av misstag har administrerats istället för insulin glargin. För att undvika felmedicinering av insulin glargin och andra insuliner måste insulinetiketten alltid kontrolleras före varje injektion.

Kombination med ABASAGLAR och pioglitazon

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts tillsammans med insulin, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta bör beaktas om man överväger kombinationsbehandling med pioglitazon och ABASAGLAR. Om kombinationen används ska patienten observeras avseende tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem. Pioglitazon ska sättas ut om någon försämring av hjärtsymtomen inträffar.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal substanser påverkar glukosomsättningen och kan kräva dosanpassning av insulin glargin.

Substanser som kan öka den blodsockersänkande effekten och öka benägenheten för hypoglykemi inkluderar orala antidiabetika, ACE-hämmare, disopyramid, fibrater, fluoxetin, monoaminoxidas (MAO) -hämmare, pentoxifyllin, propoxifen, salicylater, somastostatinanaloger och sulfonamidantibiotika.

Substanser som kan minska den blodsockersänkande effekten inkluderar kortikosteroider, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, östrogener och progestogener, fentiazinderivat, somatropin, sympatomimetika (t ex epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), tyroideahormoner, atypiska antipsykotiska läkemedel (t ex klozapin och olanzapin) och proteashämmare.

Betablockerare, klonidin, litiumsalter och alkohol kan antingen förstärka eller minska insulinets blodsockersänkande effekt. Pentamidin kan förorsaka hypoglykemi som ibland kan följas av hyperglykemi.

Under påverkan av sympatikolytiska läkemedel såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin kan dessutom tecknen på adrenerg motreglering försvagas eller utebli.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För insulin glargin saknas data från kontrollerade kliniska studier av behandling av gravida kvinnor.

En stor mängd data på gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på några specifika negativa effekter av insulin glargin på graviditet, inga specifika missbildningar och inte heller på fetal/neonatal toxicitet orsakad av insulin glargin.

Data från djur tyder inte på någon reproduktionstoxicitet.

Användning av ABASAGLAR kan övervägas under graviditet, om det är kliniskt motiverat.

Det är av avgörande betydelse att patienter med redan existerande diabetes eller havandeskapsdiabetes upprätthåller en god metabol kontroll under graviditeten för att förhindra komplikationer i samband med hyperglykemi. Insulinbehovet kan minska under den första trimestern och ökar vanligen under den andra och tredje trimestern. Omedelbart efter förlossningen minskar insulinbehovet snabbt (ökad risk för hypoglykemi). Noggrann kontroll av blodsockervärdena är nödvändig.

Amning

Det är inte känt om insulin glargin utsöndras i bröstmjolk. Ingen metabolisk effekt av intaget insulin glargin hos det ammande nyfödda barnet/spädbarnet förväntas eftersom insulin glargin är en peptid som bryts ner till aminosyror i magtarmkanalen.

Ammande kvinnor kan behöva ändra insulindosen och dieten.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på några skadliga effekter avseende fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi eller exempelvis till följd av nedsatt synförmåga. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t ex när man kör bil eller använder maskiner).

Patienterna ska rådas att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har försvagade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar

varningssignaler och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Under dessa omständigheter bör man överväga om det är lämpligt att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Hypoglykemi (mycket vanligt), som vanligen är den mest frekventa biverkan vid insulinterapi, kan uppkomma om insulindosen överskrider behovet (se avsnitt 4.4).

Lista med biverkningar i tabellform

Följande relaterade biverkningar från kliniska studier, klassificerade efter organsystem och i minskande frekvensordning, listas nedan (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; sällsynt $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; mycket sällsynt; $< 1/10\,000$ och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA Organsy stem	Mycket v anlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket s ällsynt	Ingen känd frekvens
Immunsystemet						
Allergisk reaktion				X		
Metabolism och nutrition						
	X					

Hypoglykemi						
Centrala och perifera nervsystemet						
Dysgeusi					X	
Ögon						
Synnedstättning				X		
Retinopati				X		
Hud och subkutan vävnad						
Lipohypertrofi		X				
Lipoatrofi			X			
Kutan amyloidos						X
Muskuloskeletala systemet och bindväv						
Myalgi					X	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället						
Reaktioner vid injektionsstället		X				
Ödem				X		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabolism och nutrition

Allvarliga hypoglykemiska attacker kan, i synnerhet om de är återkommande, leda till neurologiska skador. Utdragna eller allvarliga hypoglykemiska episoder kan vara livshotande. Hos många patienter föregås tecknen och symtomen på neuroglykopeni av tecken på adrenerg motreglering. Generellt gäller att ju mer och ju snabbare blodsockret faller desto mer markant blir motregleringen och dess symtom.

Immunsystemet

Omedelbara allergiska reaktioner på insulin är sällsynta. Sådana reaktioner på insulin (inklusive insulin glargin) eller på något hjälpämne kan medföra t ex generella hudreaktioner, angioödem, bronkospasm, blodtrycksfall och chock och kan vara livshotande.

Ögon

En markant förändring i blodsockerkontrollen kan orsaka övergående synförsämring på grund av en tillfällig förändring av linsens vätskefyllnad och dess refraktionsindex.

En långvarigt förbättrad blodsockerkontroll minskar risken för progression av diabetesretinopati. En intensifierad insulinterapi med en plötslig förbättring av blodsockerkontrollen kan emellertid ge upphov till att diabetesretinopatin tillfälligt försämras. Hos patienter med proliferativ retinopati kan allvarliga hypoglykemiska attacker orsaka transitorisk amauros särskilt om fotokoagulation ej har genomförts.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi och kutan amyloidos kan uppträda i injektionsområdet och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Reaktioner på injektionsstället inkluderar rodnad, smärta, klåda, urtikaria, svullnad och inflammation. De flesta mindre reaktioner på insulin vid injektionsstället brukar vanligen gå över inom några dagar till några veckor.

I sällsynta fall kan insulin förorsaka natriumretention och ödem, i synnerhet om en tidigare dålig metabol kontroll förbättras genom intensifierad insulinterapi.

Pediatrisk population

I allmänhet är säkerhetsprofilen för barn och ungdomar (≤ 18 år) likartad med den säkerhetsprofil man ser hos vuxna. Biverkningar som rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning omfattar fler reaktioner på injektionsstället (smärta och reaktion på injektionsstället) och hudreaktioner (utslag, urtikaria) hos barn och ungdomar (≤ 18 år) jämfört med vuxna. Säkerhetsdata från kliniska studier finns inte tillgängliga för barn yngre än 2 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av insulin kan leda till allvarlig och ibland långvarig och livshotande hypoglykemi.

Åtgärder

Mindre allvarliga hypoglykemiska attacker kan vanligen åtgärdas genom intag av kolhydrater.

Justeringar av dosering, måltidsmönster eller fysisk aktivitet kan bli nödvändiga.

Allvarligare attacker med koma, kramper eller neurologiska störningar kan behandlas med intramuskulärt/subkutant glukagon eller koncentrerad intravenös glukos. Fortsatt kolhydratintag och observation kan bli nödvändigt, då hypoglykemi kan återkomma efter en till synes klinisk återhämtning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid diabetes. Insuliner och analoger för injektion, långverkande. ATC-kod: A10AE04.

ABASAGLAR tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Verkningsmekanism

Insulin glargin är en humaninsulinanalog konstruerad för att ha låg löslighet vid neutralt pH. Det är fullständigt lösligt vid det sura pH som ABASAGLAR injektionslösning har (pH 4). Efter injektion i

subkutan vävnad neutraliseras den sura lösningen, vilket leder till bildning av mikrofällningar. Ur mikrofällningarna frigörs kontinuerligt små mängder insulin glargin, vilket ger en jämn, förutsägbar koncentrations-/tidsprofil utan toppar, med en förlängd verkningsduration.

Insulin glargin metaboliseras till två aktiva metaboliter, M1 och M2 (se avsnitt 5.2).

Insulinreceptorbindning

In vitro studier tyder på att affiniteten till den humana insulinreceptorn för insulin glargin och dess två metaboliter M1 och M2 är lika som för humaninsulin.

IGF-1 receptorbindning: Insulin glargins affinitet för den humana IGF-1 receptorn är ungefär 5-8 gånger högre än för humaninsulin (men ungefär 70-80 gånger längre än för IGF-1) medan M1 och M2 binder till IGF-1 receptorn med något lägre affinitet jämfört med humaninsulin.

Den totala terapeutiska insulinkoncentrationen (insulin glargin och dess metaboliter) som setts hos patienter med diabetes typ I var markant lägre än den som skulle behövas för att uppta hälften av maximal bindningskapacitet till IGF-1 receptorn och den efterföljande aktiveringen av den mitogena proliferativa signalvägen som initieras av IGF-1 receptorn. Fysiologisk koncentration av endogent IGF-1 kan aktivera den mitogena proliferativa signalvägen. Emellertid är de koncentrationer som man sett vid insulinbehandling, inklusive ABASAGLAR-behandling, avsevärt lägre än den farmakologiska koncentration som behövs för att aktivera IGF-1 signalväg.

Farmakodynamisk effekt

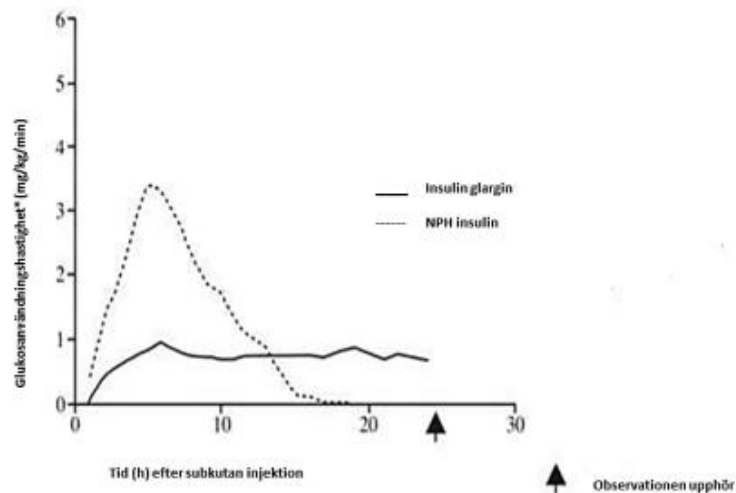
Insulinets och insulin glargins primära effekt är reglering av glukosmetabolismen. Insulin och dess analoger sänker blodsockernivåerna genom att stimulera perifert glukosupptag, särskilt i skelettmuskler och fett, och genom att hämma glukosproduktionen i levern. Insulin hämmar lipolys i fettceller, hämmar proteolys och ökar proteinsyntesen.

I kliniska farmakologiska studier har intravenöst insulin glargin och humaninsulin visats vara ekvipotenta när de ges i samma doser. Liksom med alla insuliner kan insulin glargins verkningsstid påverkas av fysisk aktivitet och andra variabler.

I euglykemiska clampundersökningar hos friska individer eller hos patienter med diabetes typ 1 satte effekten in långsammare för subkutan insulin glargin än för humant NPH-insulin, dess verkningsprofil var jämn och utan toppar, och effektdurationen förlängdes.

Följande diagram visar resultaten av en studie på patienter:

Figur 1: Verkningsprofil hos patienter med typ-1-diabetes



*mängd infunderad glukos för att upprätthålla konstanta plasmaglukosnivåer (medelvärden per timme).

Den längre effektdurationen hos subkutant givet insulin glargin är direkt relaterad till den långsammare absorptionshastigheten och ger stöd för administrering en gång per dag.

Verkningsprofilen för insulin och insulinanaloger, t ex insulin glargin, kan variera mycket mellan olika individer eller hos samma individ.

I en klinisk studie var symtomen på hypoglykemi och kontraregulatoriska hormonsvar likvärdiga efter intravenöst insulin glargin och humaninsulin hos friska frivilliga försökspersoner och hos patienter med diabetes typ 1.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier sågs samma frekvens av antikroppar som korsreagerar med humaninsulin och insulin glargin både hos grupper som behandlades med NPH-insulin och hos grupper som behandlades med insulin glargin.

Effekten av insulin glargin (givet en gång dagligen) på diabetesretinopati utvärderades i en öppen 5-årig studie i jämförelse med NPH-insulin (givet två gånger dagligen) hos 1024 patienter med typ 2-diabetes där progression av retinopati med 3 eller flera grader på skalan Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) undersöktes genom ögonbottenfotografering. Ingen signifikant skillnad observerades avseende progression av diabetesretinopati då insulin glargin jämfördes med NPH-insulin.

Studien ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) var en randomiserad multicenterstudie med en 2x2 faktoriell design, som utfördes på 12 357 deltagare med hög kardiovaskulär risk med förhöjt fasteglukos (IFG) eller nedsatt glukostolerans (IGT) (12% av deltagarna), eller typ 2-diabetes som behandlats med ≤ 1 peroralt antidiabetesmedel (88% av deltagarna). Deltagarna randomiserades (1:1) till att få insulin glargin (n=6264) som titrerades för att uppnå fasteplasmaglukos $\leq 5,3$ mmol/l eller standardbehandling (n=6273).

Det första primära effektmåttet var tid till först inträffad kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke och det andra primära effektmåttet var tid till att någon av de första primära händelserna inträffade eller till revaskularisering (koronar, karotid eller perifer) eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt.

Sekundära effektmått inkluderade mortalitet oberoende av orsak och ett sammantaget mikrovaskulärt resultat.

Insulin glargin ändrade inte den relativa risken för kardiovaskulär sjukdom eller kardiovaskulär död jämfört med standardbehandling. Det fanns inga skillnader mellan insulin glargin och

standardbehandling avseende de båda primära effektmåten, någon av de effektmått som innefattar dessa resultat, mortalitet oberoende av orsak eller sammantaget mikrovaskulärt resultat.

Genomsnittlig dos av insulin glargin vid studiens slut var 0,42 enheter/kg. Vid utgångsläget (baseline) hade deltagarna ett medianvärde av HbA1c på 46 mmol/mol. Medianen för HbA1c-värdena under behandling varierade från 41-46 mmol/mol för insulin glargin-gruppen och från 44-49 mmol/mol för standardbehandlingsgruppen under hela uppföljningstiden.

Frekvensen av allvarlig hypoglykemi (antal drabbade patienter per 100 patientårs exponering) var 1,05 för insulin glargin och 0,30 för standardbehandlingsgruppen och frekvensen av bekräftad ej allvarlig hypoglykemi var 7,71 för insulin glargin och 2,44 för standardbehandlingsgruppen. Under hela den 6 år långa studien var det 42% i insulin glargin-gruppen som aldrig drabbades av hypoglykemi.

Vid det sista besöket under behandlingen hade kroppsvikten i genomsnitt ökat med 1,4 kg för insulin glargin-gruppen och sänkts med 0,8 kg för standardbehandlingsgruppen jämfört med utgångsvärdet.

Pediatrisk population

I en randomiserad kontrollerad klinisk prövning behandlades pediatriska patienter (i åldern 6-15 år) med diabetes typ 1 (n=349) i 28 veckor med basal-bolus insulinregim där reguljärt humaninsulin gavs före varje måltid. Insulin glargin administrerades en gång om dagen vid läggdags och i den andra gruppen administrerades NPH humaninsulin en eller två gånger dagligen. Liknande effekt på HbA1c och antalet fall av

symptomatiska hypoglykemier observerades i båda behandlingsgrupperna. Fasteplasmaglukos minskade dock mera från ursprungsvärdet i gruppen som fick insulin glargin i jämförelse med NPH-gruppen. Det var även färre allvarliga hypoglykemier i gruppen som fick insulin glargin. 143 av patienterna som behandlades med insulin glargin i denna studie fortsatte behandlingen med insulin glargin i en icke-kontrollerad studieförlängning med en uppföljning på i snitt 2 år. Inga nya säkerhetssignaler observerades under denna förlängda behandling med insulin glargin.

En cross-over studie utfördes där insulin glargin tillsammans med insulin lispro jämfördes med NPH tillsammans med reguljärt humaninsulin (varje behandling administrerades under 16 veckor i slumpvis ordning) hos 26 ungdomar med typ 1 diabetes i åldern 12-18 år. Som i den pediatrika studien beskriven ovan var reduceringen av fasteplasmaglukos från ursprungsvärdet större i gruppen med insulin glargin i jämförelse med NPH-gruppen. Förändringen i HbA1c från ursprungsvärdet var liknande för båda grupperna. Blodglukosvärden som mättes över natten var dock signifikant högre i insulin glargin/lispro-gruppen i jämförelse med NPH/reguljär-gruppen med en medelnadir på 5,4 mM jämfört med 4,1 mM. På motsvarande sätt var frekvensen av nattliga hypoglykemier 32% i insulin glargin/lispro-gruppen i jämförelse med 52% i NPH/reguljär-gruppen.

En 24 veckor lång studie med parallella grupper har utförts på 125 barn i åldrarna 2 till 6 år med typ 1-diabetes, där insulin glargin givet en gång dagligen på morgonen jämfördes med NPH-insulin givet en eller två gånger dagligen som basinsulin. Båda grupperna fick bolusinsulin före måltiderna.

Det primära målet, att demonstrera "non-inferiority" för insulin glargin i förhållande till NPH-insulin vid all hypoglykemi, uppfylldes inte och det fanns en tendens till ökning av hypoglykemiska händelser med insulin glargin [insulin glargin: NPH frekvenskvot (95% konfidensintervall) = 1,18 (0,97-1,44)].

Glykerat hemoglobulin och glukosvariabiliteten var jämförbara i båda behandlingsgrupperna. Inga nya säkerhetssignaler observerades i denna studie.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska individer och diabetespatienter visade insulinserumkoncentrationerna på en långsammare och mycket mer utdragen absorption utan toppar efter subkutan injektion av insulin glargin i jämförelse med humant NPH-insulin.

Koncentrationerna stämde således överens med tidsprofilen för den farmakologiska aktiviteten hos insulin glargin. Figur 1 ovan visar effektprofilerna över tiden för insulin glargin och NPH-insulin. Insulin glargin injicerat en gång dagligen når steady-statenivåer inom 2-4 dagar efter den första dosen.

Metabolism

Efter subkutan injektion av ABASAGLAR hos diabetes patienter metaboliseras insulin glargin snabbt vid betakedjans terminala karboxylgrupp och bildar de aktiva metaboliterna M1 (21A-Gly-insulin) och M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). I plasma cirkulerar huvudsakligen metaboliten M1. Exponeringen för M1 ökar med administrerad dos insulin glargin.

De farmakokinetiska och farmakodynamiska fynden indikerar att effekten av den subkutana injektionen med insulin glargin

huvudsakligen baseras på exponeringen för M1. Insulin glargin och metaboliten M2 var inte påvisbara hos den stora majoriteten av patienter och när de var påvisbara var koncentrationen oberoende av administrerad dos insulin glargin.

Eliminering

Halveringstiden till eliminering var jämförbara för insulin glargin och humaninsulin när de gavs intravenöst.

Särskilda patientgrupper

I kliniska studier uppvisade subgruppsanalyser med avseende på ålder och kön inga skillnader i säkerhet och effekt hos patienter behandlade med insulin glargin jämfört med den totala studiepopulationen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos barn från 2 år upp till 6 år med typ 1-diabetes mellitus utvärderades i en klinisk studie (se avsnitt 5.1). Dalvärdena av insulin glargin i plasma och dess huvudsakliga metaboliter M1 och M2 uppmättes hos barn som behandlades med insulin glargin. De visade liknande plasmakoncentrationsmönster som för vuxna och gav inga bevis för ackumulering av insulin glargin eller dess metaboliter vid kronisk dosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Zinkoxid
Meta-kresol
Glycerol
Saltsyra (för pH justering)
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första användning

Läkemedlet kan förvaras maximalt 28 dagar vid högst 30° C och i skydd mot direkt värme och direkt ljus. Pennor får inte förvaras i kylskåp. Pennhylsan måste sättas tillbaka på pennan efter injektion . Ljuskänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före användning

Förvaras i kylskåp (2° C-8° C).

Får ej frysas.

Förvara inte ABASAGLAR i direkt kontakt med frysack eller kylklamp.

Förvara cylinderampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under användning

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml lösning i en cylinderampull (typ 1 färglöst glas) med en pistong (halobutylgummi) och en propp (laminat av polyisopren och halobutylgummi) med flänskapsyl av aluminium.

Förpackningar om 5 och 10 cylinderampuller. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

ABASAGLAR får inte blandas med annat insulin eller spädas. Blandning eller spädning kan ändra tids-/verkningsprofilen och blandning kan förorsaka utfällning.

Insulinpenna

ABASAGLAR cylinderampuller ska endast användas tillsammans med en flergångspenna för insulin från Lilly (se avsnitt 4.4).

Pennan ska användas enligt informationen som tillhandahålls med pennan.

Bruksanvisningen för pennan måste följas noggrant för hur cylinderampullen ska laddas, hur nålen ska sättas fast och för administreringen av insulininjektionen.

Om insulinpennan är skadad eller inte fungerar korrekt (på grund av mekaniska fel) måste den kasseras och en ny insulinpenna måste användas.

Cylinderampull

Inspektera cylinderampullen före användningen. Endast klar, färglös lösning, utan synliga fasta partiklar och med vattenlik

konsistens får användas. Eftersom ABASAGLAR är en lösning, behöver det inte skakas eller blandas före användning. Luftbubblor måste avlägsnas ur cylinderampullen före injektion (se bruksanvisningen för pennan)

För att undvika eventuell överföring av sjukdom, bör varje injektionspenna endast användas av en patient.

Tomma cylinderampuller får inte återfyllas och måste kasseras. För att undvika felmedicinering av insulin glargin och andra insuliner måste insulinetiketten alltid kontrolleras före varje injektion (se avsnitt 4.4).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/944/003

EU/1/14/944/009

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 9 september 2014

Förnyat godkännande: 25 juli 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23 juli 2020