

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABASAGLAR 100 unità/mL, soluzione iniettabile in una cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 100 unità di insulina glargine* (equivalenti a 3,64 mg).

Ogni cartuccia contiene 3 mL di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 unità.

*prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ABASAGLAR contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata.

ABASAGLAR deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno.

Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere aggiustato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, ABASAGLAR può anche essere somministrato insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale.

La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a insulina glargine e non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina.

Compromissione renale

In pazienti affetti da compromissione renale la richiesta di insulina può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico.

Compromissione epatica

È possibile che in pazienti affetti da compromissione epatica la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico.

Popolazione pediatrica

Adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età

L'efficacia e la sicurezza di insulina glargine sono state dimostrate negli adolescenti e nei bambini a partire dai 2 anni di età (vedere paragrafo 5.1). Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere adattato individualmente.

Bambini di età inferiore ai 2 anni di età

La sicurezza e l'efficacia di insulina glargine non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Passaggio da altre insuline a ABASAGLAR

Quando si passa da un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata ad un regime con ABASAGLAR, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale ed è possibile che debba essere aggiustato il trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi della somministrazione addizionale di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali antidiabetici orali).

Passaggio da insulina NPH due volte al giorno a ABASAGLAR

Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che stanno cambiando il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a ABASAGLAR una volta al giorno devono ridurre la loro dose giornaliera di insulina basale del 20-30 % durante le prime settimane di trattamento.

Passaggio da insulina glargine 300 unità/mL a ABASAGLAR

ABASAGLAR e Toujeo (insulina glargine 300 unità/mL) non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che stanno cambiando il loro regime insulinico basale da insulina glargine 300 unità/mL una volta al giorno a ABASAGLAR una volta al giorno devono ridurre la loro dose di circa il 20%.

Durante le prime settimane tale diminuzione deve, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere aggiustato individualmente.

Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive.

Può verificarsi che, in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina, sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose.

L'aggiustamento della dose può essere necessario anche se, ad esempio, cambiano il peso del paziente o il suo stile di vita, l'ora della somministrazione o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina se sottoposti alla terapia con ABASAGLAR.

Modo di somministrazione

ABASAGLAR viene somministrato per via sottocutanea.

ABASAGLAR non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di insulina glargine dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una severa ipoglicemia.

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di insulina glargine nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia.

I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

ABASAGLAR non deve essere miscelato con nessun altro tipo di insulina o diluito. Miscelandolo o diluendolo potrebbe subire modifiche del profilo di durata/azione e la miscelazione può provocare la precipitazione.

Per ulteriori dettagli sull'utilizzo, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Chetoacidosi diabetica

ABASAGLAR non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda, invece, l'insulina regolare somministrata per via endovenosa.

Fabbisogno di insulina e aggiustamenti posologici

Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, devono essere rivalutate l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione, e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose.

Il passaggio di un paziente ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di preparazione possono rendere necessario un aggiustamento della dose.

Ipoglicemia

Il momento in cui si verificano gli eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e può quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un maggiore apporto di insulina basale con insulina glargine, potrebbe verificarsi ipoglicemia con minor frequenza durante la notte ed una maggior frequenza di prima mattina.

Devono essere prese precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia).

I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti:

- con marcato miglioramento del controllo glicemico,
- nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente,
- anziani,
- che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana,
- con neuropatia autonoma,
- con una lunga storia di diabete,
- che soffrono di disturbi psichiatrici,
- che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Tali situazioni possono provocare ipoglicemia severa (e possibile perdita di conoscenza) prima che il paziente ne sia consapevole.

Gli effetti prolungati della somministrazione sottocutanea di insulina glargine possono ritardare la normalizzazione di una ipoglicemia.

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti deve essere considerata la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia.

L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Tali fattori includono:

- variazione dell'area di iniezione,
- miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress),
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato,
- disturbi intercorrenti (ad esempio vomito, diarrea),
- assunzione inadeguata di cibo,
- omissione di pasti,
- consumo di alcool,
- disordini non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nella compromissione corticosurrenalica e dell'ipofisi anteriore),
- trattamento concomitante con alcuni altri medicinali.

Tecnica di iniezione

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Malattie concomitanti

Le malattie concomitanti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. La domanda di insulina di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, seppure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai omettere completamente la somministrazione di insulina.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 5.1).

Penne da utilizzare con le cartucce di ABASAGLAR

Le cartucce devono essere utilizzate solo con una penna per insulina Lilly ricaricabile e non devono essere utilizzate con nessun'altra penna ricaricabile poichè l'accuratezza della dose non è stata stabilita con altre penne.

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline rapide, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glargine. Prima di ogni iniezione deve essere sempre controllata l'etichetta dell'insulina per evitare errori di somministrazione del medicinale fra ABASAGLAR e altre insuline.

Associazione di ABASAGLAR con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e ABASAGLAR. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso e edema. Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di alcune sostanze influenza il metabolismo del glucosio e può richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine.

Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati, analoghi della somatostatina e antibiotici sulfonamidi.

Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni, progestinici, derivati della fenotiazina, somatotropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi.

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia.

Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 1.000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcuno specifico effetto avverso di insulina glargine sulla gravidanza né alcuna specifica malformazione o tossicità a carico del feto o del neonato.

Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva.

Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di ABASAGLAR, se clinicamente indicato.

È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un controllo metabolico soddisfacente durante tutto il corso della gravidanza per prevenire esiti avversi associati all'iperglicemia. La richiesta di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale.

Allattamento

Non è noto se insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato/bambino allattato con latte materno dato che insulina glargine, in quanto peptide, è degradata nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Le donne che allattano con latte materno possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari).

Si deve consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano. Questa attenzione è particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia (molto comune), che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto a quella richiesta (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$ e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario						
Reazioni allergiche				X		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia	X					
Patologie del sistema nervoso						
Disgeusia					X	
Patologie dell'occhio						
Alterazioni della vista				X		
Retinopatia				X		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Lipoipertrofia		X				
Lipoatrofia			X			
Amiloidosi cutanea						X
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						
Mialgia					X	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Reazioni in sede di iniezione		X				
Edema				X		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Gli attacchi ipoglicemici severi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi.

Disturbi del sistema immunitario

Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (compresa l'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita.

Patologie dell'occhio

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino.

Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici severi possono causare amaurosi transitoria.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni in sede di iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline in sede di iniezione di solito si risolvono nel giro di alcuni giorni o settimane.

Raramente l'insulina può causare ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva.

Popolazione pediatrica

In generale il profilo di sicurezza nei bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del medicinale comprendono reazioni in sede di iniezione (dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione) e reazioni cutanee (rash, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in bambini di età inferiore a 2 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia severa, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita.

Trattamento

Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico.

Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici o disturbi neurologici possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati ad azione prolungata e tenere sotto osservazione il paziente poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta. Codice ATC: A10AE04.

ABASAGLAR è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di ABASAGLAR. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata.

L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2).

Legame al recettore dell'insulina

Studi *in vitro* indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore umano dell'insulina è simile a quella dell'insulina umana.

Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana.

La concentrazione totale di insulina (insulina glargine e i suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella che sarebbe richiesta per una occupazione del recettore IGF-1 tale da avere un effetto semimassimale e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte del recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con ABASAGLAR, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1.

Effetti farmacodinamici

L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica.

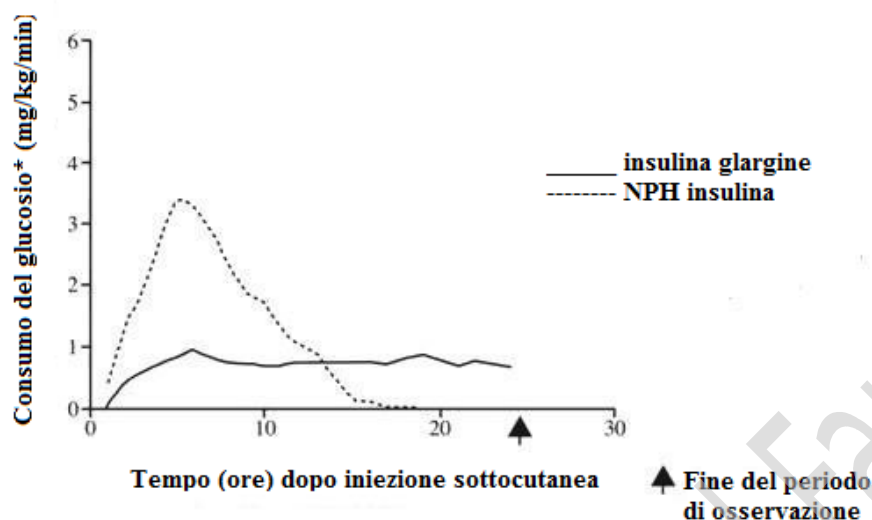
Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili.

In studi con clamp euglicemico in soggetti sani o in pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'inizio dell'attività dell'insulina glargine somministrata per via sottocutanea era più lento di quello

dell'insulina NPH umana, inoltre, il suo effetto era uniforme e senza alcun picco e la durata del suo effetto era prolungata.

Il grafico seguente mostra i risultati ottenuti da uno studio su pazienti:

Grafico 1: profilo d'azione in pazienti con diabete di tipo 1



*determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli di glucosio plasmatico (valori medi per ora).

La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine sottocutanea è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera. Il profilo temporale dell'azione dell'insulina e dei suoi analoghi quali l'insulina glargine può variare in maniera considerevole in individui diversi o in uno stesso individuo.

In uno studio clinico i sintomi dell'ipoglicemia o le risposte all'ormone contro-regolatore sono risultati simili dopo somministrazione endovenosa di insulina glargine e insulina umana sia in volontari sani che in pazienti con diabete di tipo 1.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici, gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine.

Gli effetti di insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con NPH (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1.024 pazienti con diabete di tipo II in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state viste differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con insulina glargine rispetto a insulina NPH.

Lo studio Origin (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) è uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con alterata glicemia a digiuno (IGF) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 trattato con ≤ 1 agente antidiabetico orale (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine (n=6.264), titolata per raggiungere una glicemia a digiuno (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM/L), o a terapia standard (n=6.273).

Il primo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale (IM), o ictus non fatale, e il secondo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi primari, o una procedura di rivascolarizzazione (coronarica, carotidea o periferica), o una ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare.

Insulina glargine non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non si sono evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due outcome co-primari; per ogni end point componente, ivi inclusi i suddetti outcome; per mortalità per tutte le cause; o per l'outcome composito microvascolare.

La dose media di insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. All'ingresso nello studio, i soggetti avevano un valore mediano di HbA1c di 6,4% e valori mediani di HbA1c durante il trattamento compresi fra 5,9 e 6,4% nel gruppo insulina glargine, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo terapia standard durante tutto il periodo di follow-up. I tassi di ipoglicemia severa (soggetti interessati dall'evento per 100 anni-persona di esposizione) erano 1,05 nel gruppo insulina glargine e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non severa confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico.

All'ultima visita durante il trattamento si è rilevato, rispetto al basale, un aumento medio del peso corporeo di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine e una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo terapia standard.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatriche (età da 6 a 15 anni) con diabete di tipo I (n = 349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime insulinico bolo-basale in cui prima di ogni pasto veniva usata insulina umana regolare. Insulina glargine è stata somministrata una volta al giorno prima di andare a letto e l'insulina umana NPH è stata somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia la glicemia a digiuno è diminuita maggiormente rispetto alla baseline nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. 143 pazienti trattati con insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Non sono stati visti segnali di allerta riguardanti la sicurezza durante questo trattamento esteso con insulina glargine.

È stato anche condotto uno studio crossover di confronto fra insulina glargine più insulina lispro verso NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) in 26 adolescenti con diabete di tipo I di età fra 12 e 18 anni. Come nello studio pediatrico descritto sopra, la riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata maggiore nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo insulina NPH.

I cambiamenti di HbA1c rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glicemia registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine / lispro che nel gruppo NPH / insulina regolare, con un nadir medio di 5,4 mM rispetto a 4,1 mM. Corrispondentemente, l'incidenza di ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine / lispro rispetto al 52 % nel gruppo NPH / insulina regolare.

È stato condotto uno studio di 24 settimane, a gruppi paralleli, in 125 bambini con diabete mellito di tipo I di età compresa fra 2 e 6 anni, di confronto fra insulina glargine somministrata 1 volta al giorno al mattino verso NPH somministrata una o due volte al giorno come insulina basale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un bolo di insulina prima dei pasti. L'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di insulina glargine rispetto a NPH in tutte le ipoglicemie non è stato raggiunto e vi è stata una tendenza ad un aumento di eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto di frequenza insulina

glargine: NPH (I.C. 95%) = 1,18 (0,97-1,44)]. L'emoglobina glicata e la variabilità della glicemia erano paragonabili nei due gruppi. In questo studio non sono stati osservati nuovi segnali relativi alla sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e molto più prolungato e mostravano la mancanza di un picco dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto all'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi conformi al profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. Il grafico 1 sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH.

Insulina glargine somministrata per via iniettiva una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose.

Biotrasformazione

Dopo iniezione sottocutanea in pazienti diabetici, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena Beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di insulina glargine somministrata.

I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose di insulina glargine somministrata.

Eliminazione

Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili.

Popolazione speciale

Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età ed al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con insulina glargine rispetto all'intera popolazione dello studio.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni con diabete mellito di tipo I è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Le concentrazioni plasmatiche minime di insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 sono state misurate nei bambini trattati con insulina glargine, e hanno mostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile agli adulti, senza evidenza di accumulo di insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco ossido
Metacresolo
Glicerolo
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo

Il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'utilizzo

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Non mettere ABASAGLAR nel congelatore o a diretto contatto con buste refrigeranti.

Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante l'utilizzo

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro incolore di tipo 1), con uno stantuffo (gomma alobutilica) e un sigillo a disco (gomma alobutilica con lamina di poliisoprene) con sigillo in alluminio.

Confezioni da 5 e 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o con altri medicinali o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione.

Penna per insulina

Le cartucce di ABASAGLAR devono essere utilizzate solo in combinazione con una penna per insulina Lilly ricaricabile (vedere paragrafo 4.4).

La penna deve essere utilizzata seguendo le raccomandazioni riportate nelle informazioni che vengono fornite con il dispositivo.

Le istruzioni per l'utilizzo della penna devono essere attentamente seguite per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione della iniezione di insulina.

Se la penna per insulina è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata e deve essere utilizzata una nuova penna per insulina.

Cartuccia

Controllare la cartuccia prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché ABASAGLAR è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso. Tutte le bolle d'aria devono essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per l'uso della penna).

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente.

Le cartucce vuote non devono essere nuovamente riempite e devono essere correttamente eliminate. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glargine e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/944/003

EU/1/14/944/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 Settembre 2014

Data del rinnovo più recente: 25 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABASAGLAR 100 unità/mL KwikPen soluzione iniettabile in una penna preriempita
ABASAGLAR 100 unità/mL Tempo Pen soluzione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 100 unità di insulina glargine* (equivalenti a 3,64 mg).

Ogni penna contiene 3 mL di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 unità.

*prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ABASAGLAR contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata.

ABASAGLAR deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno.

Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere aggiustato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, ABASAGLAR può anche essere somministrato insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale.

La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a insulina glargine e non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina.

Compromissione renale

In pazienti affetti da compromissione renale la richiesta di insulina può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico.

Compromissione epatica

È possibile che in pazienti affetti da compromissione epatica la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico.

Popolazione pediatrica

Adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età

L'efficacia e la sicurezza di insulina glargine sono state dimostrate negli adolescenti e nei bambini a partire dai 2 anni di età (vedere paragrafo 5.1). Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere adattato individualmente.

Bambini di età inferiore ai 2 anni di età

La sicurezza e l'efficacia di insulina glargine non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Passaggio da altre insuline a ABASAGLAR

Quando si passa da un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata ad un regime con ABASAGLAR, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale ed è possibile che debba essere aggiustato il trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi della somministrazione addizionale di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali antidiabetici orali).

Passaggio da insulina NPH due volte al giorno a ABASAGLAR

Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che stanno cambiando il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a ABASAGLAR una volta al giorno devono ridurre la loro dose giornaliera di insulina basale del 20-30 % durante le prime settimane di trattamento.

Passaggio da insulina glargine 300 unità/mL a ABASAGLAR

ABASAGLAR e Toujeo (insulina glargine 300 unità/mL) non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che stanno cambiando il loro regime insulinico basale da insulina glargine 300 unità/mL una volta al giorno a ABASAGLAR una volta al giorno devono ridurre la loro dose di circa il 20%.

Durante le prime settimane tale diminuzione deve, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere aggiustato individualmente.

Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive.

Può verificarsi che, in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina, sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose.

L'aggiustamento della dose può essere necessario anche se, ad esempio, cambiano il peso del paziente o il suo stile di vita, l'ora della somministrazione o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina se sottoposti alla terapia con ABASAGLAR.

Modo di somministrazione

ABASAGLAR viene somministrato per via sottocutanea.

ABASAGLAR non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di insulina glargine dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una severa ipoglicemia.

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di insulina glargine nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia.

I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

ABASAGLAR non deve essere miscelato con nessun altro tipo di insulina o diluito. Miscelandolo o diluendolo potrebbe subire modifiche del profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione.

Per ulteriori dettagli sull'utilizzo, vedere paragrafo 6.6.

Prima di utilizzare ABASAGLAR soluzione iniettabile in penna preriempita è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

KwikPen

La KwikPen è registrata in due presentazioni. Una eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione e l'altra eroga da 1 a 80 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione. La dose necessaria viene selezionata in unità. Il numero di unità è mostrato nella finestrella della dose della penna.

Tempo Pen

La Tempo Pen eroga da 1 a 80 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione. La dose necessaria viene selezionata in unità. Il numero di unità è mostrato nella finestrella della dose della penna.

La Tempo Pen può essere utilizzata con il modulo di trasferimento dati Tempo Smart Button opzionale (vedere paragrafo 6.6).

Come con qualsiasi iniezione di insulina, quando utilizza la Tempo Pen, il Tempo Smart Button e l'applicazione mobile, il paziente deve essere istruito a controllare i livelli di zucchero nel sangue nel caso in cui stia valutando o decidendo di farsi un'altra iniezione se non è sicuro di quanta insulina si sia iniettato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Chetoacidosi diabetica

ABASAGLAR non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda, invece, l'insulina regolare somministrata per via endovenosa.

Fabbisogno di insulina e aggiustamenti posologici

Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, devono essere rivalutate l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione, e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose.

Il passaggio di un paziente ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di preparazione possono rendere necessario un aggiustamento della dose.

Ipoglicemia

Il momento in cui si verificano gli eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e può quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un maggiore apporto di insulina basale con insulina glargine, potrebbe verificarsi ipoglicemia con minor frequenza durante la notte ed una maggior frequenza di prima mattina.

Devono essere prese precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia).

I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti:

- con marcato miglioramento del controllo glicemico,
- nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente,
- anziani,
- che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana,
- con neuropatia autonoma,
- con una lunga storia di diabete,
- che soffrono di disturbi psichiatrici,
- che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Tali situazioni possono provocare ipoglicemia severa (e possibile perdita di conoscenza) prima che il paziente ne sia consapevole.

Gli effetti prolungati della somministrazione sottocutanea di insulina glargine possono ritardare la normalizzazione di una ipoglicemia.

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti deve essere considerata la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia.

L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Tali fattori includono:

- variazione dell'area di iniezione,
- miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress),
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato,
- disturbi intercorrenti (ad esempio vomito, diarrea),
- assunzione inadeguata di cibo,
- omissione di pasti,
- consumo di alcool,
- disordini non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nella compromissione corticosurrenalica e dell'ipofisi anteriore),
- trattamento concomitante con alcuni altri medicinali.

Tecnica di iniezione

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Malattie concomitanti

Le malattie concomitanti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. La domanda di insulina di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, seppure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai omettere completamente la somministrazione di insulina.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 5.1).

Errori di somministrazione del medicinale

Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline rapide, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glargine. Prima di ogni iniezione deve essere sempre controllata l'etichetta dell'insulina per evitare errori di somministrazione del medicinale fra ABASAGLAR penna preriempita e altre insuline.

Associazione di ABASAGLAR con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e ABASAGLAR. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso e edema.

Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

Tempo Pen

La Tempo Pen contiene un magnete (vedere paragrafo 6.5) che può interferire con le funzioni di un dispositivo medico elettronico impiantabile, come ad esempio un pacemaker. Il campo magnetico si estende per circa 1,5 cm.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di alcune sostanze influenza il metabolismo del glucosio e può richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine.

Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati, analoghi della somatostatina e antibiotici sulfonamidi.

Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni, progestinici, derivati della fenotiazina, somatotropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi.

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia.

Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 1.000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcuno specifico effetto avverso di insulina glargine sulla gravidanza né alcuna specifica malformazione o tossicità a carico del feto o del neonato.

Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva.

Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di ABASAGLAR, se clinicamente indicato.

È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un controllo metabolico soddisfacente durante tutto il corso della gravidanza per prevenire esiti avversi associati all'iperglicemia. La richiesta di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale.

Allattamento

Non è noto se insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato/bambino allattato con latte materno dato che insulina glargine, in quanto peptide, è degradata nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Le donne che allattano con latte materno possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e della dieta.

Fertilità

Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari).

Si deve consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano. Questa attenzione è particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia (molto comune), che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto a quella richiesta (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$ e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario						
Reazioni allergiche				X		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia	X					
Patologie del sistema nervoso						
Disgeusia					X	
Patologie dell'occhio						
Alterazioni della vista				X		
Retinopatia				X		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Lipoipertrofia		X				
Lipoatrofia			X			
Amiloidosi cutanea						X
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						
Mialgia					X	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Reazioni in sede di iniezione		X				
Edema				X		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Gli attacchi ipoglicemici severi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi.

Disturbi del sistema immunitario

Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (compresa l'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita.

Patologie dell'occhio

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino.

Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici severi possono causare amaurosi transitoria.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni in sede di iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline in sede di iniezione di solito si risolvono nel giro di alcuni giorni o settimane.

Raramente l'insulina può causare ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva.

Popolazione pediatrica

In generale il profilo di sicurezza nei bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del medicinale comprendono reazioni nella sede di iniezione (dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione) e reazioni cutanee (rash, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in bambini di età inferiore a 2 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia severa, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita.

Trattamento

Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico.

Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici o disturbi neurologici possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati ad azione prolungata e tenere sotto osservazione il paziente poichè l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta. Codice ATC: A10AE04.

ABASAGLAR è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di ABASAGLAR. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata.

L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2).

Legame al recettore dell'insulina

Studi *in vitro* indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore umano dell'insulina è simile a quella dell'insulina umana.

Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana.

La concentrazione totale di insulina (insulina glargine e i suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella che sarebbe richiesta per una occupazione del recettore IGF-1 tale da avere un effetto semimassimale e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte del recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con ABASAGLAR, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1.

Effetti farmacodinamici

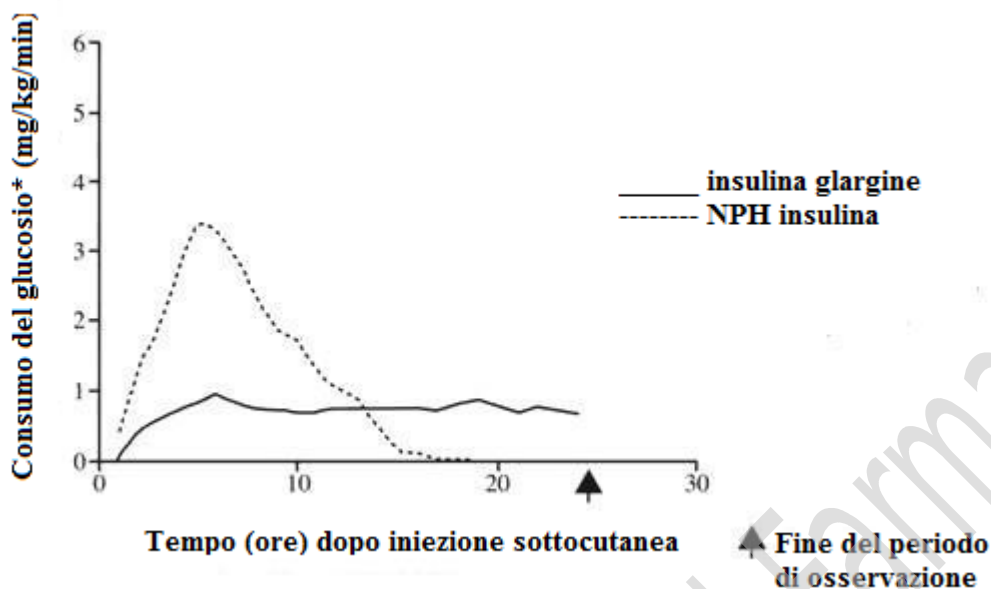
L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica.

Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili.

In studi con clamp euglicemico in soggetti sani o in pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'inizio dell'attività dell'insulina glargine somministrata per via sottocutanea era più lento di quello dell'insulina NPH umana, inoltre, il suo effetto era uniforme e senza alcun picco e la durata del suo effetto era prolungata.

Il grafico seguente mostra i risultati ottenuti da uno studio su pazienti:

Grafico 1: profilo d'azione in pazienti con diabete di tipo 1



*determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli di glucosio plasmatico (valori medi per ora).

La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine sottocutanea è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera. Il profilo temporale dell'azione dell'insulina e dei suoi analoghi quali l'insulina glargine può variare in maniera considerevole in individui diversi o in uno stesso individuo.

In uno studio clinico i sintomi dell'ipoglicemia o le risposte all'ormone contro-regolatore sono risultati simili dopo somministrazione endovenosa di insulina glargine e insulina umana sia in volontari sani che in pazienti con diabete di tipo 1.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici, gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine.

Gli effetti di insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con NPH (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1.024 pazienti con diabete di tipo II in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state viste differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con insulina glargine rispetto a insulina NPH.

Lo studio Origin (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) è uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con alterata glicemia a digiuno (IGF) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 trattato con ≤ 1 agente antidiabetico orale (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine (n=6.264), titolata per raggiungere una glicemia a digiuno (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM/L), o a terapia standard (n=6.273).

Il primo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale (IM), o ictus non fatale, e il secondo outcome co-primario di efficacia era il

tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi primari, o una procedura di rivascolarizzazione (coronarica, carotidea o periferica), o una ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare.

Insulina glargine non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non si sono evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due outcome co-primari; per ogni end point componente, ivi inclusi i suddetti outcome; per mortalità per tutte le cause; o per l'outcome composito microvascolare.

La dose media di insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. All'ingresso nello studio, i soggetti avevano un valore mediano di HbA1c di 6,4% e valori mediani di HbA1c durante il trattamento compresi fra 5,9 e 6,4% nel gruppo insulina glargine, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo terapia standard durante tutto il periodo di follow-up. I tassi di ipoglicemia severa (soggetti interessati dall'evento per 100 anni-persona di esposizione) erano 1,05 nel gruppo insulina glargine e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non severa confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico.

All'ultima visita durante il trattamento si è rilevato, rispetto al basale, un aumento medio del peso corporeo di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine e una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo terapia standard.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatriche (età da 6 a 15 anni) con diabete di tipo I (n = 349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime insulinico bolo-basale in cui prima di ogni pasto veniva usata insulina umana regolare. Insulina glargine è stata somministrata una volta al giorno prima di andare a letto e l'insulina umana NPH è stata somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia la glicemia a digiuno è diminuita maggiormente rispetto alla baseline nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. 143 pazienti trattati con insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Non sono stati visti segnali di allerta riguardanti la sicurezza durante questo trattamento esteso con insulina glargine.

È stato anche condotto uno studio crossover di confronto fra insulina glargine più insulina lispro verso NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) in 26 adolescenti con diabete di tipo I di età fra 12 e 18 anni. Come nello studio pediatrico descritto sopra, la riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata maggiore nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo insulina NPH.

I cambiamenti di HbA1c rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glicemia registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine / lispro che nel gruppo NPH / insulina regolare, con un nadir medio di 5,4 mM rispetto a 4,1 mM. Corrispondentemente, l'incidenza di ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine / lispro rispetto al 52 % nel gruppo NPH / insulina regolare.

È stato condotto uno studio di 24 settimane, a gruppi paralleli, in 125 bambini con diabete mellito di tipo I di età compresa fra 2 e 6 anni, di confronto fra insulina glargine somministrata 1 volta al giorno al mattino verso NPH somministrata una o due volte al giorno come insulina basale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un bolo di insulina prima dei pasti. L'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di insulina glargine rispetto a NPH in tutte le ipoglicemie non è stato raggiunto e vi è stata una tendenza ad un aumento di eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto di frequenza insulina glargine: NPH (I.C. 95%) = 1,18 (0,97-1,44)]. L'emoglobina glicata e la variabilità della glicemia

erano paragonabili nei due gruppi. In questo studio non sono stati osservati nuovi segnali relativi alla sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e molto più prolungato e mostravano la mancanza di un picco dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto all'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi conformi al profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. Il grafico 1 sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH.

Insulina glargine somministrata per via iniettiva una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose.

Biotrasformazione

Dopo iniezione sottocutanea in pazienti diabetici, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena Beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di insulina glargine somministrata.

I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose di insulina glargine somministrata.

Eliminazione

Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili.

Popolazione speciale

Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età ed al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con insulina glargine rispetto all'intera popolazione dello studio.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni con diabete mellito di tipo I è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Le concentrazioni plasmatiche minime di insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 sono state misurate nei bambini trattati con insulina glargine, e hanno mostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile agli adulti, senza evidenza di accumulo di insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco ossido
Metacresolo
Glicerolo
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo il primo utilizzo

Il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero.

Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'utilizzo

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Non mettere ABASAGLAR nel congelatore o a diretto contatto con buste refrigeranti.

Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante l'utilizzo

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

KwikPen

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo (gomma alobutilica) e un sigillo a disco (gomma alobutilica con lamina di poliisoprene) con sigillo in alluminio.

La cartuccia è sigillata in un dispositivo a penna per iniezione.

Confezioni da 5 penne preriempite e confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite.

Tempo Pen

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo (gomma alobutilica) e un sigillo a disco (gomma alobutilica con lamina di poliisoprene) con sigillo in alluminio.

La cartuccia è sigillata in un dispositivo a penna per iniezione. La Tempo Pen contiene un magnete (vedere paragrafo 4.4).

Confezioni da 5 penne preriempite e confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o con altri medicinali o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione.

Controllare la cartuccia prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché ABASAGLAR è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso.

ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione.

Le penne vuote non devono essere mai riutilizzate e devono essere correttamente eliminate.

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glargine e altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo prima di utilizzare ABASAGLAR soluzione iniettabile in penna preriempita.

Tempo Pen

La Tempo Pen è progettata per funzionare con il Tempo Smart Button. Il Tempo Smart Button è un prodotto opzionale che può essere collegato al pulsante selettore della dose della Tempo Pen e aiuta a trasmettere le informazioni sulla dose di Abasaglar dalla Tempo Pen a un'applicazione mobile compatibile. La Tempo Pen inietta insulina con o senza il Tempo Smart Button collegato. Per trasmettere dati all'applicazione mobile, seguire le istruzioni fornite con il Tempo Smart Button e le istruzioni fornite con l'applicazione mobile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/944/007

EU/1/14/944/008

EU/1/14/944/012
EU/1/14/944/013
EU/1/14/944/014
EU/1/14/944/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 Settembre 2014
Data del rinnovo più recente: 25 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nomi e indirizzi dei produttori del principio attivo biologico

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

Eli Lilly and Company
Indianapolis
Indiana 46285
USA

Nomi e indirizzi dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

ABASAGLAR 100 unità/mL, soluzione iniettabile in una cartuccia e in una penna preriempita

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

ABASAGLAR 100 unità/mL, soluzione iniettabile in una cartuccia

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco