

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Semglee 100 unità/ml 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.

\*L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Pichia pastoris*.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

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

Semglee contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata. Deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora, ma sempre alla stessa ora ogni giorno. La penna preriempita rilascia insulina con incrementi di 1 unità fino a una dose singola massima di 80 unità.

Il regime posologico (dose e tempi della somministrazione) deve essere adattato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, Semglee può 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 Semglee e non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazioni particolari

##### Popolazione anziana (≥65 anni)

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

### *Insufficienza renale*

In pazienti affetti da insufficienza renale la richiesta di insulina può diminuire a causa della ridotta eliminazione insulinica.

### *Insufficienza epatica*

È possibile che in pazienti affetti da insufficienza 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 Semglee 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 della somministrazione) deve essere adattato individualmente.

- Bambini di età inferiore ai 2 anni di età

La sicurezza e l'efficacia di Semglee non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

### Passaggio da altre insuline a Semglee

Quando si passa da un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata a un regime con Semglee, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale e l'aggiustamento del trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi di somministrazione di insuline regolari o analoghi dell'insulina ad azione rapida aggiuntivi o la dose dei medicinali antidiabetici orali).

### Passaggio da insulina NPH due volte al giorno a Semglee

Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che cambiano il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a Semglee 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 Semglee

Semglee e insulina glargine 300 unità/mL non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che cambiano il loro regime insulinico basale da insulina glargine 300 unità/mL una volta al giorno a Semglee una volta al giorno devono ridurre la dose approssimativamente del 20%.

Durante le prime settimane la diminuzione dovrebbe, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti, dopo tale periodo il regime dovrà essere adeguato 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.

In seguito al miglioramento del controllo metabolico e al conseguente aumento della sensibilità all'insulina può essere necessario effettuare un ulteriore aggiustamento del regime posologico. 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 della dose di insulina o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o all'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 Semglee.

### Modo di somministrazione

Semglee viene somministrato per via sottocutanea.

Semglee non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di Semglee 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 grave ipoglicemia.

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo la somministrazione di Semglee nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia. È necessario ruotare i siti di iniezione all'interno dell'area prescelta tra un'iniezione e la successiva per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Semglee non deve essere miscelato con altre insuline né diluito. Miscelandolo o diluendolo si può modificarne il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione.

Semglee in penna pre-riempita è indicato solo per iniezioni sottocutanee. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione con una siringa, deve essere usato il flaconcino (vedere paragrafo 4.4).

Prima di usare la penna pre-riempita, leggere attentamente le istruzioni inserite nel foglio illustrativo (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 d'impiego**

#### Tracciabilità

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

#### Avvertenze

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

Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono rivedere 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

La frequenza di eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e possono quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un apporto di insulina basale più prolungato con Semglee, potrebbe verificarsi con minor frequenza l'ipoglicemia notturna ma con maggior frequenza l'ipoglicemia di prima mattina.

Si devono prendere 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 di allarme dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi di allarme dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti:

- nei quali c'è 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 coscienza) 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 glicata normali o diminuiti, si deve considerare 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. 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;
- 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;
- pasti saltati;
- consumo di alcool;
- patologie endocrine non compensate (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza corticosurrenale o dell'ipofisi anteriore);
- trattamento concomitante con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

#### Malattie intercorrenti

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

#### Gestione della penna

Semglee in penna pre-riempita è indicato solo per iniezioni sottocutanee. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione con una siringa, deve essere usato il flaconcino (vedere paragrafo 4.2).

Prima di utilizzare la penna Semglee, è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo.

La penna Semglee deve essere utilizzata come raccomandato in queste istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).

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

#### Associazione di Semglee con pioglitazone

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

Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci.

#### Eccipienti

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Numerose sostanze influiscono sul metabolismo del glucosio e possono 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 e antibiotici sulfonamidi.

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

I 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 l'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 1000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcun specifico effetto avverso dell'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 Semglee, se clinicamente indicato.

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

#### Allattamento

Non è noto se l'insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione dell'insulina glargine nel neonato / bambino allattato dato che l'insulina glargine in quanto peptide è digerita nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano. Le donne che allattano al seno possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico 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).

I pazienti devono essere avvertiti di prendere delle precauzioni per evitare episodi di ipoglicemia durante la guida. Ciò è particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni di allarme di ipoglicemia 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 derivanti da studi clinici sono elencate di seguito secondo la classificazione 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:  $< 1/10.000$ ; non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia					
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia	

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie dell'occhio				Compromissione della visione Retinopatia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ipertrofia adiposa	Lipoatrofia			Amiloidosi cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni in sede di iniezione		Edema		

#### 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 e 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 (vedere paragrafo 4.4).

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (e all'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 visione, dovuta a una temporanea alterazione della turgidità 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 può verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito d'iniezione, che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito d'iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o a 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, tumefazione o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline in sede di iniezione di solito si risolvono in alcuni giorni o settimane.

Raramente l'insulina può causare ritenzione sodica ed edema, soprattutto se uno scarso controllo metabolico in precedenza è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva.

### Popolazione pediatrica

In generale il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (età  $\leq 18$  anni) è simile a quello osservato negli adulti.

Le reazioni avverse provenienti dai controlli post-immissione in commercio del medicinale comprendono reazioni in sede di iniezione (dolore in sede di iniezione, reazione nel sito di iniezione) e reazioni cutanee (eruzione cutanea, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età  $\leq 18$  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, crisi convulsive 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, a lunga durata.

Codice ATC: A10AE04.

Semglee è un medicinale biosimilare. Informazioni più 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 Semglee. 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 nel tempo prevedibile, uniforme, senza picchi 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 Semglee, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1.

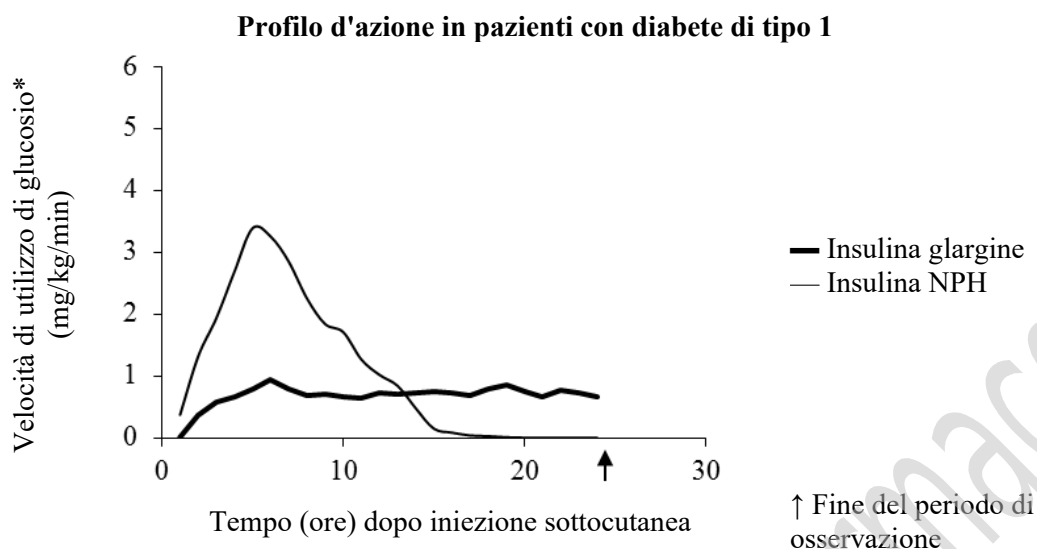
L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio.

L'insulina e i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente da parte dei muscoli scheletrici e del 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 e l'insulina umana per via endovenosa 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:



\* 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 sia in pazienti con diabete di tipo 1.

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 dell'insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto, controllato con NPH, della durata di 5 anni (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1024 pazienti con diabete di tipo 2 in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state osservate differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con l'insulina glargine rispetto all'insulina NPH.

Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) è uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2×2 condotto su 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 risultato 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 risultato 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 un ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca.

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

L'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 risultati co-primari, per ogni end point componente, ivi inclusi i suddetti risultati, per mortalità per tutte le cause, o per risultato composito microvascolare.

La dose media dell'insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. Al basale i partecipanti presentavano un valore mediano di HbA<sub>1c</sub> di 6,4% e valori medi di HbA<sub>1c</sub> 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 di esposizione-soggetto) 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 1 (n=349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime basal-bolus di insulina in cui prima di ogni pasto veniva usata insulina umana regolare. L'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 plasmatica a digiuno è diminuita maggiormente rispetto al basale nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. Centoquarantatré (143) pazienti trattati con l'insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con l'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 l'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 1 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 HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glucosio ematico registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine/lispro rispetto al 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 1 di età compresa fra 2 e 6 anni, di confronto fra insulina glargine somministrata 1 volta al giorno al mattino verso insulina 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 a un aumento di eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto di frequenza con insulina glargine: NPH (IC al 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

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 sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH.

L'insulina glargine somministrata per iniezione una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose.

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

Dopo iniezione sottocutanea di Semglee in pazienti diabetici, insulina glargine viene 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 Semglee somministrata.

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

Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età e al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con l'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 1 è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Le concentrazioni plasmatiche minime dell'insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 sono state misurate nei bambini trattati con l'insulina glargine, e hanno mostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile agli adulti, senza evidenza di accumulo dell'insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di zinco  
Metacresolo  
Glicerolo  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Idrossido di sodio (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

3 anni.

### Periodo di validità dopo il primo utilizzo della penna

Il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane a una temperatura non superiore a 25°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

### Penne non in uso

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare o mettere a diretto contatto con il congelatore o con buste refrigeranti.

Conservare la penna preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

### Penne in uso

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia di vetro incolore di tipo I con uno stantuffo (gomma bromobutilica), sigillata con sigillature rivestite (laminato di polisoprene e gomma bromobutilica). La cartuccia è montata in un iniettore a penna monouso.

Ogni penna preriempita contiene 3 mL di soluzione.

Confezioni da 1, 3, 5, 10 penne e multipack contenente 10 penne (2 confezioni da 5).

È 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

Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1–2 ore.

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

Semglee non deve essere miscelato con altre insuline né diluito. Miscelandolo o diluendolo si può modificarne il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione.

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

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

Deve essere sempre controllata 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).

Semglee in penna pre-riempita è indicato solo per iniezioni sottocutanee. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione con una siringa, deve essere usato il flaconcino (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Prima di usare la penna preriempita Semglee, leggere attentamente le istruzioni incluse nel foglio illustrativo.

Le dimensioni degli aghi compatibili con questa penna sono le seguenti:

- 31 G, 5 mm
- 32 G, 4-6 mm
- 34 G, 4 mm.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.A.S.  
117 allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1270/001  
EU/1/18/1270/002  
EU/1/18/1270/003  
EU/1/18/1270/004  
EU/1/18/1270/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

## **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>.

## ALLEGATO II

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



**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Biocon Sdn. Bhd.  
No.1, Jalan Bioteknologi 1,  
Kawasan Perindustrian SiLC,  
79200 Iskandar Puteri,  
Johor,  
MALAYSIA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

McDermott Laboratories t/a Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublino  
17  
Irlanda

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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.

Il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio sottometterà il primo rapporto periodico di sicurezza per questo prodotto entro 6 mesi in seguito all'autorizzazione.

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

• **Piani 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 per i 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco