

**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

LUSDUNA 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 tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione). Nexvue.  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni in su.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

LUSDUNA contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata. LUSDUNA deve essere somministrato una volta al giorno a qualsiasi orario, purché rimanga sempre lo stesso tutti i giorni.

Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere aggiustato per ogni singolo paziente su base individuale. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, LUSDUNA può essere somministrato anche insieme ad altri medicinali antidiabetici per via orale.

La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Tali unità sono esclusivamente riferite all'insulina glargine e non coincidono con le unità internazionali (UI) né con le unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione anziana (≥ 65 anni)*

Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzionalità renale può causare una diminuzione costante del fabbisogno insulinico.

### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale, il fabbisogno insulinico può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico.

### *Compromissione epatica*

È possibile che nei pazienti con compromissione epatica, il fabbisogno insulinico diminuisca a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di insulina glargine sono state stabilite in adolescenti e bambini dai 2 anni in su. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

La sicurezza e l'efficacia di insulina glargine nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Passaggio da altre insuline a LUSDUNA

Quando si passa da un regime terapeutico a base di un'insulina a durata d'azione intermedia o lunga a un regime con LUSDUNA, può essere necessario un cambiamento della dose di insulina basale e il trattamento antidiabetico concomitante può richiedere aggiustamenti (dose e tempi della somministrazione di insuline regolari aggiuntive o di analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose di medicinali antidiabetici orali).

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

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

### Passaggio da insulina glargine 300 unità/mL a LUSDUNA

LUSDUNA e medicinali contenenti insulina glargine 300 unità/mL non sono bioequivalenti e non sono direttamente interscambiabili. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che modificano il loro regime insulinico basale da insulina glargine 300 unità/mL una volta al giorno a LUSDUNA una volta al giorno, devono ridurre la loro dose del 20% circa.

Durante le prime settimane, la riduzione deve essere, almeno in parte, compensata da un incremento dell'insulina prandiale, dopo tale periodo il regime dovrà essere aggiustato su base individuale.

Si raccomanda un attento monitoraggio metabolico durante il passaggio da un tipo di insulina all'altro e nelle prime settimane successive.

È possibile che, in seguito al miglioramento del controllo metabolico e al conseguente aumento della sensibilità all'insulina, sia necessario un ulteriore aggiustamento del regime posologico.

L'aggiustamento della dose può essere inoltre richiesto, ad esempio, qualora vi sia un cambiamento nel peso del paziente o nel suo stile di vita, nell'orario di somministrazione dell'insulina oppure se si verificano altre circostanze che favoriscono un'aumentata suscettibilità all'ipoglicemia 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 insulinica con LUSDUNA.

## Modo di somministrazione

LUSDUNA è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee tramite penna usa e getta. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino di un altro prodotto disponibile contenente insulina glargine.

LUSDUNA 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 solitamente usata per via sottocutanea può provocare ipoglicemia severa.

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti per quanto riguarda i livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di insulina glargine nella zona addominale, a livello del deltoide o della coscia. È necessario sottoporre a rotazione i siti di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta tra un'iniezione e la successiva, al fine di prevenire l'insorgenza di reazioni nella sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8).

LUSDUNA non deve essere miscelato con nessun'altra insulina né diluito. La miscelazione o la diluizione possono modificarne il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocare precipitazione.

Prima di utilizzare Nexvue, leggere con attenzione le istruzioni per l'uso incluse nella confezione (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**

LUSDUNA 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 è insufficiente o se il paziente mostra una tendenza a episodi iperglicemici o ipoglicemici, occorre rivalutare l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti di iniezione utilizzati, la correttezza della tecnica di iniezione impiegata e qualsiasi altro fattore rilevante, prima di considerare un aggiustamento della dose.

Il passaggio a un altro tipo o marca di insulina deve avvenire sotto stretta supervisione medica. Modifiche del dosaggio, della marca (produttore), del tipo (insulina regolare, NPH, lenta, a lunga durata d'azione, ecc.), dell'origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono rendere necessario un aggiustamento della dose.

### Ipoglicemia

Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo di azione delle insuline utilizzate e può, quindi, cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. Poiché con l'insulina glargine si ottiene un apporto di insulina basale più prolungato, è ragionevole aspettarsi una minore ipoglicemia notturna ma una maggiore ipoglicemia mattutina.

È richiesta particolare cautela e si consiglia un monitoraggio glicemico più frequente nei pazienti in cui gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronarie 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 essere consapevoli delle circostanze nelle quali i sintomi premonitori dell'ipoglicemia risultano ridotti. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, essere meno evidenti o mancare del tutto in determinati gruppi a rischio. Questi includono i pazienti:

- con un marcato miglioramento del controllo glicemico,
- che hanno sperimentato eventi ricorrenti e/o recenti di ipoglicemia,
- 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,
- affetti da malattie psichiatriche,
- 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 sia in grado di rendersene conto.

L'effetto prolungato della somministrazione sottocutanea di insulina glargine può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità di episodi ricorrenti non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia.

L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, la corretta somministrazione dell'insulina e 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 può essere necessario un aggiustamento della dose. Tali fattori includono:

- cambiamento dell'area di iniezione,
- miglioramento della sensibilità all'insulina (ad es. con l'eliminazione dei fattori di stress),
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato,
- malattie intercorrenti (ad es. vomito, diarrea),
- assunzione inadeguata di cibo,
- mancata assunzione dei pasti,
- consumo di alcol,
- alcuni disordini non compensati del sistema endocrino (ad es. 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 molti casi è consigliabile eseguire dei test per la determinazione dei chetoni nelle urine, e spesso si rende necessario aggiustare la dose di insulina. Il fabbisogno insulinico è spesso aumentato. 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.

#### Formazione di anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può indurre la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di anticorpi anti-insulina può rendere necessario un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 5.1).

## Errori terapeutici

Sono stati documentati casi di errori terapeutici, nei quali al posto dell'insulina glargine sono state accidentalmente somministrate altre insuline, in particolare insuline a breve durata d'azione. Occorre controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori terapeutici tra l'insulina glargine e altre insuline.

## Associazione di LUSDUNA con pioglitazone

Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone è stato usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione qualora si valuti un trattamento di associazione con pioglitazone e LUSDUNA. Se si ricorre alla terapia di associazione, i pazienti devono essere mantenuti sotto osservazione per l'insorgenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso ed edema. La somministrazione di pioglitazone deve essere interrotta se si verifica un qualsiasi deterioramento dei sintomi cardiaci.

## Eccipienti

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

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

Numerose sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono rendere necessario 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, propofene, salicilati, analoghi della somatostatina e antibiotici sulfonamidici.

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

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

Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di controregolazione 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. Un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di effetti avversi specifici sulla gravidanza riconducibili all'insulina glargine e l'assenza di malformazioni specifiche o di casi tossicità fetale/neonatale riconducibili all'insulina glargine. I dati sugli animali non indicano una tossicità riproduttiva.

L'impiego di LUSDUNA durante la gravidanza può essere preso in considerazione, se clinicamente necessario.

È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un buon controllo metabolico durante tutto il corso della gravidanza per prevenire esiti avversi associati a iperglicemia. Il fabbisogno di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumentare durante il secondo e il terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, il fabbisogno di insulina diminuisce rapidamente (con un aumento del rischio di ipoglicemia). Un attento controllo glicemico è quindi essenziale.

#### Allattamento

Non è noto se l'insulina glargine sia escreta nel latte materno. Non si prevedono effetti metabolici associati all'ingestione di insulina glargine nel neonato/lattante dato che l'insulina glargine, essendo un peptide, è digerita nei singoli aminoacidi nell'apparato gastrointestinale umano.

Le donne che allattano al seno possono richiedere un aggiustamento della dose insulinica e della dieta.

#### Fertilità

Gli studi sugli 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, per effetto di una compromissione della vista. Questo può essere un rischio nelle situazioni in cui le suddette capacità risultino di particolare importanza (ad es. alla guida di veicoli o durante l'uso di macchinari).

I pazienti devono essere invitati a prendere opportune precauzioni per evitare l'insorgere di episodi di ipoglicemia mentre si trovano alla guida. Ciò è particolarmente importante per i pazienti in cui il riconoscimento dei sintomi premonitori di uno stato ipoglicemico risulta ridotta o del tutto assente e nei pazienti soggetti a frequenti episodi di ipoglicemia. E 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 associata alla terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto al fabbisogno (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate documentate nell'ambito di studi clinici sono riportate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi utilizzando la terminologia MedDRA suggerita e in ordine di incidenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; rara:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto rara:  $< 1/10.000$ ).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Molto rara</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara
				Reazioni allergiche	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
	Ipoglicemia				
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
					Disgeusia
<b>Patologie dell'occhio</b>					
				Compromissione della vista Retinopatia	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
		Lipoipertrofia	Lipoatrofia		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
					Mialgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
		Reazioni nella 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 un pericolo per la vita.

In molti pazienti i segni e i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di controregolazione adrenergica. Generalmente, quanto più è elevato e rapido l'abbassamento del glucosio ematico, tanto più marcati saranno i fenomeni di controregolazione e i relativi sintomi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina 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 un pericolo per la vita.

##### *Patologie dell'occhio*

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

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

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

In corrispondenza della sede di iniezione può manifestarsi lipodistrofia, con conseguente rallentamento dell'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua della sede di iniezione all'interno dell'area prescelta di iniezione può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni.



### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

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

In rari casi l'insulina può causare ritenzione di sodio ed edema, in particolare se uno scarso controllo metabolico pregresso è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva.

### Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) è simile al profilo di sicurezza degli adulti.

Le segnalazioni di reazioni avverse ricevute nel contesto delle attività di farmacovigilanza post-commercializzazione includevano episodi relativamente più frequenti di reazioni nella sede di iniezione (dolore nella sede di iniezione, reazione nella sede di iniezione) e reazioni cutanee (eruzione cutanea, orticaria) nei bambini e negli adolescenti (età ≤ 18 anni) rispetto agli adulti.

Non sono disponibili dati relativi alla sicurezza provenienti da studi clinici per i bambini al di sotto dei 2 anni di età.

### 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 un'ipoglicemia severa, talvolta a lungo termine e pericolosa per la vita.

### Trattamento

Gli episodi lievi di ipoglicemia possono essere trattati in genere con carboidrati per via orale. Può rendersi necessario aggiustare la dose del medicinale, modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico.

Episodi più severi accompagnati da coma, crisi convulsive o compromissione neurologica possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può essere necessario assicurare un apporto di carboidrati prolungato e tenere sotto osservazione il paziente, poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un apparente recupero clinico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline e analoghi per iniezione, a lunga durata d'azione. Codice ATC: A10AE04.

LUSDUNA 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 progettato per avere bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido di LUSDUNA soluzione per iniezione (pH 4). Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata, dando luogo alla formazione di microprecipitati dai quali vengono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine, che determinano un profilo di concentrazione/tempo prevedibile, uniforme e privo di picchi, con una durata d'azione prolungata.

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

Legame al recettore insulinico: studi *in vitro* indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore dell'insulina umana 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 terapeutica totale di insulina (insulina glargine e suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella necessaria per un'occupazione semimassimale del recettore IGF-1 e per 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 riscontrate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con LUSDUNA, sono notevolmente inferiori rispetto alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1.

## Effetti farmacodinamici

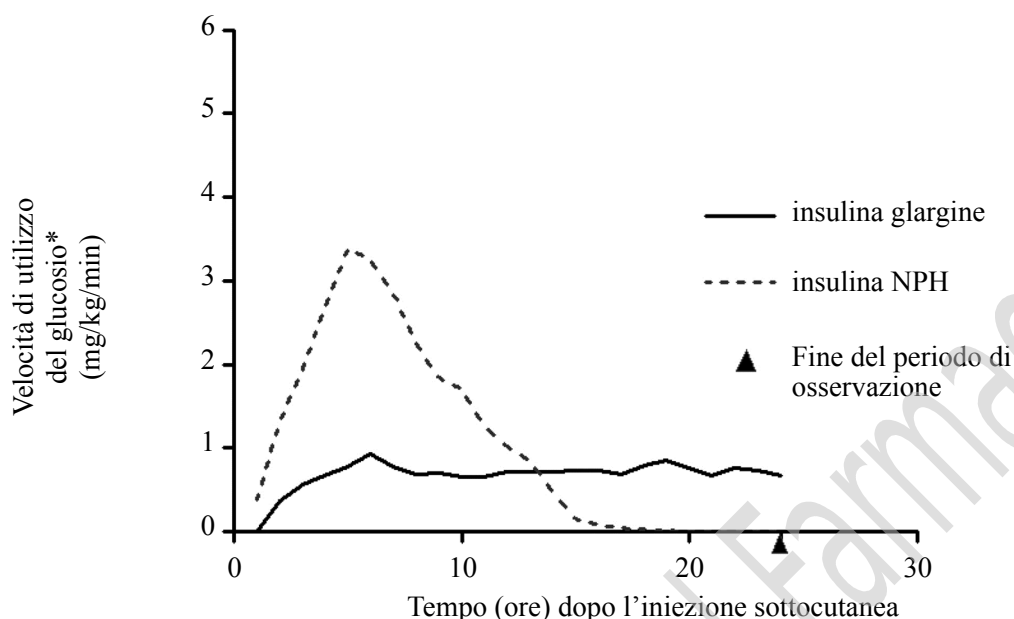
L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina e i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico stimolando l'assorbimento periferico di glucosio, specialmente da parte dei muscoli scheletrici e del tessuto adiposo, e inibendo la produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi a livello degli adipociti, inibisce la proteolisi e aumenta la sintesi proteica.

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 per tutte le insuline, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'attività fisica e da altre variabili.

In studi con clamp euglicemico condotti su soggetti sani o pazienti con diabete di tipo 1, l'insulina glargine somministrata per via sottocutanea entrava in azione più lentamente rispetto all'insulina NPH umana, il profilo del suo effetto era uniforme e privo di picchi e la durata dell'effetto era prolungata.

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

**Figura 1: Profilo di attività in pazienti con diabete di tipo 1**



\*determinata come la quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli plasmatici di glucosio (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 ed è compatibile con la monosomministrazione giornaliera. Il profilo temporale d'azione dell'insulina e degli analoghi dell'insulina, tra cui 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 controregolatore 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, la presenza di anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine è stata osservata con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti dell'insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con insulina NPH (insulina NPH somministrata due volte al giorno) in 1.024 pazienti con diabete di tipo 2 nei quali la progressione della retinopatia di 3 o più step alla scala dello studio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) è stata valutata con fotografia del fondo dell'occhio. Dal confronto tra insulina glargine e insulina NPH non sono emerse differenze significative in termini di progressione della retinopatia diabetica.

Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto su 12.537 partecipanti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) o ridotta tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT) (12 % dei partecipanti) oppure con diabete mellito di tipo 2 trattati con  $\leq 1$  agente antidiabetico orale (88 % dei partecipanti). I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine (n=6.264), titolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG)  $\leq 95$  mg/dL (5,3 mM) 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 (IM) non fatale o ictus non fatale, e il secondo outcome co-primario di efficacia era il

tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi dei primi eventi co-primari o di una procedura di rivascolarizzazione (coronarica, carotidea o periferica) o di una ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Gli endpoint secondari includevano la mortalità per tutte le cause e un outcome composito microvascolare.

L'insulina glargine non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non sono state evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due outcome co-primari, i singoli endpoint componenti i suddetti outcome, la mortalità per tutte le cause o l'outcome composito microvascolare.

La dose media di insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. Al basale, i partecipanti 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 sottoposto a terapia standard durante tutto il periodo di follow-up. I tassi di ipoglicemia severa (partecipanti interessati dall'evento per 100 partecipanti/anno di esposizione) erano pari a 1,05 nel gruppo insulina glargine e a 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non severa confermata erano pari a 7,71 nel gruppo insulina glargine e a 2,44 nel gruppo terapia standard. Nel corso di 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, rispetto al basale, è stato osservato un aumento medio del peso corporeo di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine e una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo sottoposto a terapia standard.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatriche (di età compresa tra 6 e 15 anni) con diabete di tipo 1 (n=349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime insulinico basale/bolo che prevedeva la somministrazione di insulina umana regolare prima di ogni pasto. L'insulina glargine era somministrata una volta al giorno prima di andare a letto, mentre l'insulina umana NPH veniva somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicosilata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia, i livelli di glucosio plasmatico a digiuno risultavano maggiormente diminuiti rispetto al basale nel gruppo insulina glargine al confronto di quanto osservato nel gruppo NPH. Si sono inoltre verificati episodi di ipoglicemia meno severi nel gruppo trattato con insulina glargine. Dei pazienti trattati con insulina glargine nell'ambito di questo studio, 143 hanno proseguito il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Durante l'estensione del trattamento con insulina glargine non sono emersi nuovi segnali relativi alla sicurezza.

È stato inoltre condotto uno studio in cross-over volto a confrontare insulina glargine più insulina lispro con insulina NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) su 26 adolescenti con diabete di tipo 1 di età compresa tra i 12 e i 18 anni. Come nello studio pediatrico precedentemente descritto, la riduzione, rispetto al basale, dei livelli di glucosio plasmatico a digiuno è stata maggiore nel gruppo trattato con insulina glargine in confronto al gruppo trattato con insulina NPH. Le variazioni di HbA1c rispetto al basale sono state simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori glicemici registrati durante la notte sono risultati significativamente maggiori nel gruppo trattato con insulina glargine/lispro rispetto al gruppo trattato con insulina NPH/regolare, con un nadir medio di 5,4 mM versus 4,1 mM. Similmente, l'incidenza dell'ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine/lispro versus 52 % nel gruppo insulina NPH/regolare.

Uno studio di 24 settimane a gruppi paralleli è stato condotto su 125 bambini affetti da diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 2 e 6 anni, con l'intento di confrontare insulina glargine somministrata una volta al giorno al mattino con insulina NPH somministrata 1 o 2 volte al giorno come insulina basale. Entrambi i gruppi ricevevano un bolo insulinico prima dei pasti.

L'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità dell'insulina glargine rispetto all'insulina NPH in tutte le ipoglicemie non è stato raggiunto e si è osservata la tendenza a un incremento degli eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto tra tassi insulina glargine: NPH (IC 95 %) = 1,18 (0,97-1,44)]. I risultati relativi alla variabilità di emoglobina glicosilata e glicemia erano paragonabili nei due gruppi. In questo studio non sono emersi 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 l'iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto a quanto osservato con l'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi congrue con il profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. La precedente Figura 1 illustra i profili di attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH nel tempo.

L'insulina glargine iniettata una volta al giorno raggiungerà i livelli di stato stazionario nell'arco di 2-4 giorni dopo la somministrazione della 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 con la somministrazione della dose di insulina glargine.

I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è legato 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

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

### Popolazioni speciali

Nell'ambito di studi clinici, le analisi per sottogruppi basate su età e sesso non hanno evidenziato alcuna differenza in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti trattati con insulina glargine e l'intera popolazione dello studio.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica nei bambini di età  $\geq 2$  anni e  $< 6$  anni con diabete mellito di tipo 1 è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). I livelli plasmatici "di valle" di insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2, misurati in bambini trattati con insulina glargine, hanno dimostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile a quello riscontrato negli adulti, senza evidenza di accumulo di insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di zinco  
Metacresolo  
Glicerolo  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per l'aggiustamento 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.

#### Periodo di validità dopo aver tolto la penna dal frigorifero

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

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).  
Non congelare o mettere a diretto contatto con il comparto del congelatore o con buste refrigeranti.  
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Durante l'uso

Per le condizioni di conservazione dopo aver tolto il medicinale dal frigorifero, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia (vetro incolore di tipo I) con stantuffo (gomma bromobutilica) e sigillo protettivo in alluminio accoppiato a disco piatto in doppio strato di gomma bromobutilica e gomma di polisoprene contenente 3 mL di soluzione.

La cartuccia è sigillata in una penna per iniezione usa e getta.

Confezioni da 1 o 5 penne e confezioni multiple contenenti 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 per consentirne l'aumento della temperatura.

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 LUSDUNA è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso.

LUSDUNA non deve essere miscelato con nessun'altra insulina né diluito. La miscelazione o la diluizione possono modificarne il profilo di durata/azione, e la miscelazione può provocare precipitazione.

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

Al fine di prevenire l'eventuale trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un unico paziente soltanto.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori terapeutici dovuti allo scambio dell'insulina glargine con altre insuline (vedere paragrafo 4.4).

Prima di utilizzare Nexvue leggere con attenzione le istruzioni per l'uso incluse nella confezione.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1162/001  
EU/1/16/1162/002  
EU/1/16/1162/003

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

Data della prima autorizzazione:

## **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(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. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Merck Sharp & Dohme Corp. Elkton, VA  
Stonewall Plant  
2778 South East Side Highway  
Elkton, Virginia 22827  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

N.V. Organon  
Molenstraat 110  
5342 CC Oss  
Paesi Bassi

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