

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lantus 100 IU/ml in a cartridge

Лантус 100 IU/ml в патрон

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-12843/17.07.06
разрешение за употреба №

693/28.03.08 *МММ*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора за инжекции съдържа 3,64 mg от активното вещество insulin glargine, отговарящи на 100 IU human insulin. Всеки патрон съдържа 3 ml, отговарящи на 300 IU.

Insulin glargine представлява инсулинов аналог, произведен по рекомбинантна ДНК технология чрез използване на *Escherichia coli* (щам K12).

За помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Лантус представлява бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на захарен диабет при възрастни, юноши и деца на или над 6 години, при които се налага лечение с инсулин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Insulin glargine е инсулинов аналог с удължено действие. Той трябва да се прилага веднъж дневно в удобно време, но всеки ден по едно и също време

Дозирането и времето на приложение на insulin glargine трябва да се извършва индивидуално. При пациенти със захарен диабет тип 2, Лантус може да се прилага също и в комбинация с перорални противодиабетични лекарствени продукти.

Деца

При деца ефикасността и безопасността на Lantus са доказани само, когато се прилага вечер.

Поради ограниченият опит, ефикасността и безопасността на Lantus не са оценени при деца под 6 години.



Преминаване от други видове инсулин към Лантус

Когато се преминава от лечение с инсулин със средна продължителност на действие или дълго действащ такъв, към лечение с Лантус, може да се наложи промяна в дозата на базалния инсулин и корекция на съпътстващото противодиабетично лечение (дозировката и времето на допълнително прилаганите обикновени инсулини или бързодействащи аналози на инсулин или дозите на пероралните противодиабетични лекарства).

За намаляване на риска от нощна или сутрешна хипогликемия, пациентите които сменят основно лечението си с инсулин от два пъти дневно NPH (инсулин със средна продължителност на действие) на Лантус веднъж дневно, трябва по време на първите седмици от лечението да намалят дневната си доза на базисен инсулин с 20-30%.

По време на първите седмици, намаляването трябва поне частично да се компенсира с повишаване дозата на инсулина по време на хранене, след който период режимът трябва да се регулира индивидуално.

Както и при другите инсулинови аналози, пациентите на високи дози инсулин поради образуване на антитела спрямо човешки инсулин, могат да имат подобен отговор на инсулин при употребата на Лантус.

Препоръчва се стриктен метаболитен контрол, както в началото на преминаването към Лантус, така и през следващите седмици след адаптацията към него.

С подобряването на метаболитния контрол и в резултат на повишаване на чувствителността спрямо инсулин, е възможно да се наложи регулиране на дозовия режим. Корекция на дозирането може да се наложи също, ако теглото на пациента или начинът му на живот се променят, променя се времето на приложение на инсулин или ако възникнат други обстоятелства, повишаващи склонността към хипо- или хипергликемия (вж. раздел 4.4).

Начин на приложение

Лантус се прилага подкожно.

Лантус не трябва да се прилага интравенозно. Удълженото действие на Лантус зависи от инжектирането му в подкожната тъкан. Интравенозното прилагане на обичайната субкутанна доза може да доведе до тежка хипогликемия.

Няма клинично значими разлики в плазмените нива на инсулин или в нивата на кръвната захар след прилагане на Лантус в коремната област, долната област или



бедрото. Местата на инжектиране трябва да се променят в рамките на дадена област на инжектиране при всяка поредна инжекция.

Лантус не трябва да се смесва с какъвто и да е друг вид инсулин и не трябва да се разрежда. Смесването или разреждането могат да променят характеристиките му време/действие, а смесването може да предизвика преципитация.

За повече подробности относно начина на инжектиране, вж. раздел 6.6.

Поради ограничен опит, ефективността и безопасността на Лантус не са оценени при следните групи пациенти: пациенти с нарушена чернодробна функция, и пациенти с умерено/тежко бъбречно увреждане (вж. 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо insulin glargine, или спрямо някое от помощните вещества (вж. раздел 6.1).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лантус не е продукт на избор при лечение на диабетна кетоацидоза. Вместо това, в подобни случаи се препоръчва интравенозното прилагане на обикновен инсулин.

Ефикасността и безопасността на Lantus е доказана при юноши и деца на и над 6 години

Поради ограничен опит, ефективността и безопасността на Лантус не могат да бъдат оценени при деца под 6 години, пациенти с нарушена чернодробна функция, и пациенти с умерено/тежко бъбречно увреждане (вж. 4.2).

При пациенти с бъбречна недостатъчност, инсулиновите нужди могат да бъдат пониски, поради понижен инсулинов метаболизъм. При лица в напреднала възраст, прогресивното влошаване на бъбречната функция може да доведе до стабилно намаляване на инсулиновите нужди.

При пациенти с тежки нарушения в чернодробната функция инсулиновите нужди могат да бъдат по-ниски, поради намалена способност за глюконеогенеза и понижен инсулинов метаболизъм.

В случай на недостатъчно овладяване на кръвната захар, или тенденция към инциденти на хипер- или хипогликемия, преди предприемане на корекция в дозата, е необходимо да се преценят спазването от страна на пациента на предписания режим, местата на инжектиране и правилната техника на инжектиране, както и всички други фактори, имащи отношение към проблема.



Хипогликемия

Времето за появяване на хипогликемия зависи от профила на действие на използваните инсулини, ето защо то може да се промени с промяна в режима на лечение. Поради по-забавеното подаване на базален инсулин от Лантус, могат да се очакват по-малко нощни, но повече ранни сутрешни хипогликемии.

Особено внимание трябва да се обръща и се препоръчва по-често да се проверява кръвната захар при пациенти, при които хипогликемичните епизоди могат да имат клинично значение, като например пациенти със значителна стеноза на коронарните артерии, или на кръвоносните съдове кръвоснабдяващи мозъка (опасност от сърдечни или мозъчни усложнения на хипогликемията), както и при пациенти с пролиферативна ретинопатия, особено ако последната не е лекувана чрез фотокоагулация (опасност от преходна амавроза след хипогликемията).

Пациентите трябва да са наясно с обстоятелствата, при които предупредителните симптоми на хипогликемията са потиснати. При някои рискови групи, предупредителните симптоми на хипогликемията могат да се променят, да бъдат по-слабо изразени, или да отсъстват. Тези групи включват пациенти:

- При които овладяването на гликемията е подчертано подобро,
- При които хипогликемията се развива постепенно,
- В напреднала възраст,
- Които минават от животински на човешки инсулин,
- При които е налице автономна невропатия,
- С дългогодишен диабет,
- Страдащи от психиатрични заболявания,
- Приемачи същевременно някои други лекарства (вж. раздел 4.5).

Тези случаи могат да доведат до тежка хипогликемия (с вероятност от загуба на съзнанието) преди пациентът да усети хипогликемията.

Удълженото действие на подкожно приложени *insulin glargine* може да увеличи времето за възстановяване от хипогликемия.

При нормални или понижени стойности на гликиран хемоглобин, трябва да се обсъди възможността от повтарящи се, неразпознати (особено нощни) епизоди на хипогликемия.

Решаващи за понижаване опасността от хипогликемия са: пациентът да се придържа към дозовия и диетен режим, правилното прилагане на инсулини и разпознаването



симптомите на хипогликемията. Факторите, повишаващи риска от поява на хипогликемия, изискват особено стриктно проследяване и при необходимост корекция на дозата. Тези фактори включват:

- Променяне областта на инжектиране,
- Подобрене в чувствителността спрямо инсулин (напр. чрез отстраняване на стресовите фактори),
- Непривична, увеличена, или по-продължителна от обичайното физическа активност,
- Интеркурентни заболявания (напр. повръщане, диария),
- Недостатъчен прием на храна,
- Пропускане на хранения,
- Консумация на алкохол,
- Някои некомпенсирани ендокринни нарушения, (напр. при хипотиреозидизъм и при предна хипофизарна или адренална недостатъчност),
- Едновременно лечение с някои други лекарства.

Интеркурентни заболявания

Интеркурентните заболявания налагат по-интензивен метаболитен контрол. В много случаи тестът на урината за кетотела е положителен, което често се налага корекция на дозата инсулин. Нуждите от инсулин често са повишени. Пациентите с диабет тип 1 трябва да продължат да приемат поне малки количества въглеhidрати на равни интервали, дори ако приемат съвсем малки количества храна или не приемат храна, или повръщат и пр. и в никакъв случай не бива да пропускат напълно прилагането на инсулин.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Голям брой вещества влияят върху метаболизма на глюкозата и могат да наложат корекция в дозата на insulin glargine.

Веществата, които могат да засилят понижавания кръвната захар ефект и да повишат склонността към хипогликемия включват: перорални противодиабетни средства, АСЕ-инхибитори, дизопирамид, фибрати, флуоксетин, MAO-инхибитори, пентоксифилин, пропексифен, салицилати и сулфонамидни антибиотици.

Веществата, които могат да намалят понижавания кръвната захар ефект включват: кортикостероиди, даназол, диазоксид, диуретици, глюкагон, глюкозида, естрогени и



прогестагени, фенотиазинови производни, соматотропин, симпатомиметични средства (напр. адреналин, салбутамол, тербуталин) и хормони на щитовидната жлеза, атипични антипсихотични лекарствени продукти (напр. клозапин и оланзапин) и протеазни инхибитори.

Бета блокерите, клонидин, литиевите соли и алкохолът могат или да потенцират, или да отслабят понижаващия кръвната захар ефект на инсулин. Пентамидин може да предизвика хипогликемия, която понякога може да бъде последвана от хипергликемия. В допълнение към това, под въздействие на симпатолитични лекарства като бета блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, признаците на адренергична контрарегулация могат да бъдат редуцирани или да липсват.

4.6 Бременност и кърмене

До момента няма клинични данни за употребата по време на бременност. Изследванията върху животни не показват преки и непреки вредни ефекти по отношение бременността, развитието на ембриона или плода, периода на раждането или постнаталното развитие. (вж. също раздел 5.3).

Прилагането на Лантус по време на бременност трябва да става внимателно.

При пациентки със съществуващ преди бременността диабет или гестационен диабет е наложително да поддържат добър метаболитен контрол през цялата бременност. По време на първия триместър инсулиновите нужди могат да се понижат и по принцип се повишават по време на втория и третия триместър. Непосредствено след раждането, инсулиновите нужди рязко спадат (повишен риск от хипогликемия). Внимателното проследяване на кръвната захар е задължително.

При кърмачките може да се наложи корекция на инсулиновата доза и диетата.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациента да се концентрира и да реагира може да бъде нарушена вследствие хипогликемия или хипергликемия, или например вследствие нарушения в зрението. Това може да представлява опасност в ситуации, когато въпросните способности са от особена важност (напр. шофиране на автомобил или работа с машина).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да предприемат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно при липса на симптом или липсващ усет за предупредителните симптоми на хипогликемията.



епизоди на хипогликемия. Необходимо е да се прецени доколко при тези обстоятелства е препоръчително шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Хипогликемията е най-честата нежелана лекарствена реакция при инсулиновата терапия. Тя може да възникне ако дозата инсулин е прекалено висока по отношение на инсулиновите нужди.

Следните очаквани нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на Лантус, са систематизирани от клинични проучвания по органи и описани в низходящ ред:

(много чести: $>1/10$; чести: $>1/100$, $<1/10$; не чести: $>1/1000$, $<1/100$;

редки: $>1/10,000$, $<1/1000$; много редки: $<1/10,000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хипогликемия

Тежките пристъпи на хипогликемия, особено ако са с тенденция да се повтарят, могат да доведат до неврологични увреждания. Продължителните или тежки хипогликемични епизоди могат да се окажат животозастрашаващи.

При много пациенти, признаците и симптомите на неврогликопения се предхождат от признаци на адренергична контрарегулация. По принцип, колкото по-голямо и по-бързо е спадането на кръвната захар, толкова по-подчертани са явленията на контрарегулация и нейните симптоми.

Нарушения на имунната система

Редки: Алергични реакции

Алергичните реакции от бърз тип спрямо инсулин са редки. Подобни реакции спрямо инсулин (включително спрямо insulin glargine) или помощните вещества, могат например да бъдат свързани с генерализирани кожни реакции, ангиоедем, бронхоспазъм, хипотензия и шок, и могат да бъдат животозастрашаващи.

Прилагането на инсулин може да предизвика образуването на инсулинови антитела. По време на клинични изследвания, антитела реагиращи кръстосано с човешки инсулин и insulin glargine са наблюдавани с еднаква честота и в двете терапевтични групи третирани съответно с NPH и insulin glargine. В редки случаи, наличието на такива инсулинови антитела може да наложи промяна в дозата на инсулин с тенденция реакция на склонността към хипер- или хипогликемия.



Нарушения на нервната система

Много редки: дискезия

Очни нарушения

Редки: зрителни нарушения

Значителна промяна в състоянието на гликемията може да предизвика нарушения в зрението, поради временни промени в тургора и рефракционния индекс на лещата.

Редки: ретинопатия

Дългосрочното подобро овладяване на гликемията понижава опасността от прогресиране на диабетната ретинопатия. Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобрене в състоянието на гликемията обаче, също може да доведе до временно влошаване на диабетната ретинопатия. При пациенти с пролиферативна ретинопатия, особено ако не е третирана с лазер, е възможно тежките хипогликемични епизоди да доведат до преходна амавроза.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Както при всяка друга инсулинова терапия, в мястото на инжектиране може да възникне липодистрофия и локалната абсорбция на инсулин да се забави. Със смяната на областта и мястото на инжектиране може да се избегне появата на тези реакции.

Чести: липохипертрофия

Нечести: липоатрофия

Мускулно-скелетни, съединително тъканни и костни нарушения

Много редки: миалгия

Общи нарушения и нарушения на мястото на прилагане

Чести: реакции на мястото на инжектиране

Реакциите включват зачервяване, болка, сърбеж, уртикария, оток, или възпаление. Повечето леки реакции спрямо инсулин в инжекционното място, обикновено преминават за няколко дни до няколко седмици.

Редки: оток

В редки случаи, инсулин може да предизвика задръжка на натрий и оток, особено ако досегашния лош метаболитен контрол се подобри чрез интензифицираната инсулинова терапия



4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането на инсулин може да доведе до тежка и понякога дълготрайна и животозастрашаваща хипогликемия.

Овладяване

Леките случаи на хипогликемия обикновено могат да се овладеят с въглехидрати през устата. Може да се наложи корекция в дозата на инсулина, режима на хранене или физическата активност.

По-тежки епизоди с кома, гърчове, или неврологични нарушения могат да бъдат лекувани с интрамускулен/подкожен глюкагон или концентриран разтвор на глюкоза интравенозно. Възможно е да се наложи по-продължително поемане на въглехидрати и наблюдение, тъй като хипогликемията може да възникне отново след очевидно клинично възстановяване.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противодиабетично средство. Инсулин и аналози, дългодействащ. АТС код: A10AE 04.

Insulin glargine е аналог на човешки инсулин с ограничена разтворимост при неутрално рН. В кисела среда Лантус разтвор за инжекции (рН 4) е напълно разтворим. След инжектиране в подкожната тъкан, киселинният разтвор се неутрализира, което води до образуването на микропреципитати, от които постоянно се освобождават малки количества insulin glargine, което осигурява равномерен, без пикове, предсказуем профил концентрация/време, с удължен период на действие.

Свързване с инсулиновите рецептори: insulin glargine много прилича на човешкия инсулин по отношение кинетика на свързване с инсулиновите рецептори. Ето защо, се приема, че чрез инсулиновите рецептори той медира същия тип явления като инсулин.

Основното действие на инсулин, включително и на insulin glargine, е да регулира метаболизма на глюкозата. Инсулин и аналозите му понижават нивата на кръвната захар чрез стимулиране на периферната консумация на глюкоза, особено от скелетната мускулатура и мастната тъкан, и чрез блокиране образуването на глюкоза в черния



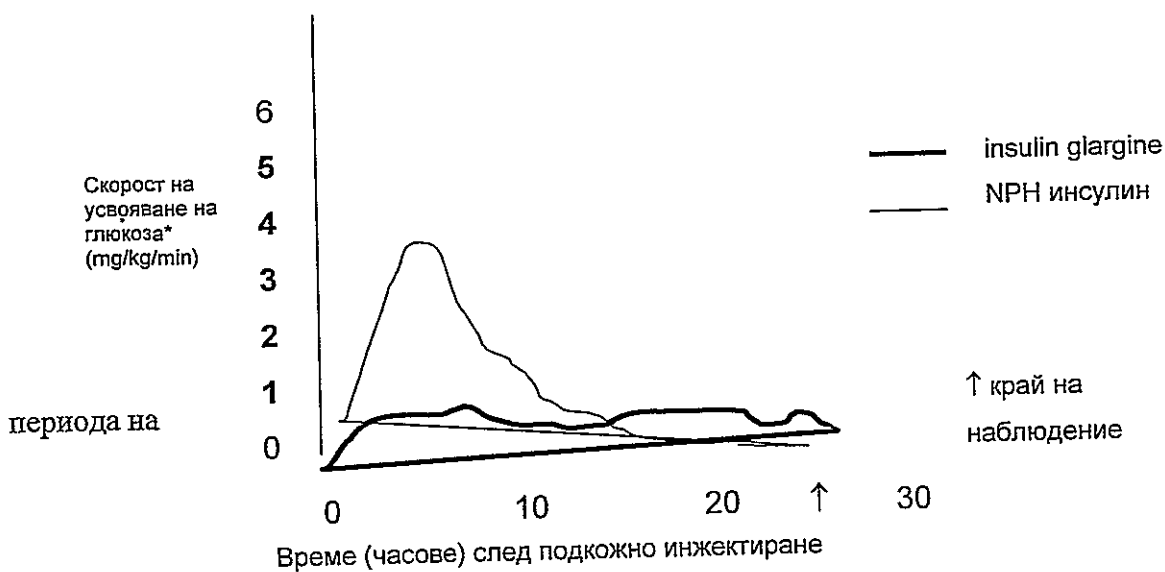
дроб. Инсулин блокира липолизата в адипоцитите, блокира протеинолизата и усилва синтеза на протеини.

По време на клинични фармакологични изследвания е демонстрирано, че insulin glargine и човешки инсулин, приложени интравенозно в еднакви дози имат еднакво действие. Както и при всички видове инсулин, времето на действие на insulin glargine може да бъде повлияно от физическата активност и други параметри.

По време на сравнителни изследвания върху здрави индивиди и пациенти със диабет тип 1, началото на действие на подкожно приложен insulin glargine е по-бавно, отколкото това на човешки NPH инсулин. Профилът му на действие е, без пикове и с удължено действие.

Следната графика показва резултатите от изследване при пациенти:

Фигура 1. Профил на активност при пациенти с диабет тип 1



* определена като количество инфузирана глюкоза за поддържане на постоянно ниво на глюкоза в серума (средни часови стойности)

Удълженото действие на insulin glargine е пряко свързано с по-бавната му скорост на абсорбция, което е в полза на еднократното дневно приложение. Времето на действие на инсулин и инсулиновите аналози като напр. insulin glargine може значително да варира при отделните индивиди, или при един и същ индивид.

По време на клинично изследване, симптомите на хипогликемия и контрарегулаторните хормонални реакции са сходни при интравенозно и подкожно приложение на



insulin glargine и човешки инсулин както при здрави доброволци, така и при пациенти с диабет тип 1.

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави лица и пациенти с диабет, серумните концентрации на инсулин показват по-бавна и по-продължителна абсорбция с отсъствие на пик след подкожно инжектиране на insulin glargine в сравнение с човешки NPH инсулин. По този начин, концентрациите отговарят на времевия профил на фармакодинамичната активност на insulin glargine. Горната графика показва профилите на активност във времето на insulin glargine и NPH инсулин.

Insulin glargine инжектиран веднъж дневно, достига steady state нива в рамките на 2-4 дни след първото инжектиране.

При интравенозно инжектиране, времето на полуживот на insulin glargine и този на човешки инсулин са сравними.

При хора, insulin glargine се разгражда частично в подкожната тъкан при карбоксилния край на бета-веригата, като се образуват активните метаболити 21^A-Gly-insulin и 21^A-Gly-des-30^B-Thr-insulin. В плазмата също се открива непроменен insulin glargine и продукти от разграждането.

По време на клинично изследване, подгруповите анализи въз основа на възраст и пол не показват разлики по отношение безопасност и ефективност между пациентите третирани с insulin glargine и цялата популация изследвани лица.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционалните изследвания върху фармакология на безопасността, токсичност при многократно дозиране, репродуктивна токсичност, генотоксичност и канцерогенност, не показват особена опасност за пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Zinc chloride	Цинков хлорид
m-cresol	М-крезол
Glycerol	Глицерол
Hydrochloric acid	Хлороводородна киселина



Sodium hydroxide	Натриев хидроксид
Water for injections	Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Лантус не трябва да се смесва с какъвто и да е друг продукт.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срок на годност след първата употреба на патрона: 4 седмици.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при 2° до 8°С в хладилник.

Да се съхранява във външната опаковка.

Да не се замразява. Опаковката не трябва да докосва пряко камерата на фризера, или опаковки във фризера.

Съхранение по време на употреба

Веднъж започнат да се употребява, патронът трябва да се съхранява при температура под 25°С. Писалката не трябва да се съхранява в хладилник.

6.5 Вид и състав на опаковката

3ml, тип 1 безцветни стъклени патрони ,с бутало от черна бромбутилова гума, и профилна алуминиева капачка с предпазител от бромбутилова гума или гума от ламинат от полиизопрופן и бромбутил.

Всеки патрон съдържа 3 ml разтвор insulin glargine (300 IU).

Предлагат се опаковки от 5 патрона

6.6 Указания за употреба и работа

Инсулинова писалка

Патроните трябва да се използват само с писалка ОптиПен и с други писалки приспособени за Лантус патрони, както е препоръчано от производителя в информацията за пациента.

Инструкциите на производителя за употреба на писалката трябва ~~внимателно~~ да се спазват, по отношение на зареждане на патрона, поставяне на иглата и прилагане на инсулиновата инжекция.



Ако инсулиновата писалка е повредена или не работи правилно (поради механични дефекти),тя трябва да бъде изхвърлена и да се използва нова.

Патрон

Преди да се зареди патронът в писалката той трябва да се остави на стайна температура 1 до 2 часа. Огледайте патрона преди употреба.Патронът трябва да се използва само, ако разтворът в него е бистър, безцветен, без видими твърди частици и ако е с консистенция на вода.Тъй като Лантус е разтвор, не се налага ресуспендиране преди употреба.

Мехурчетата въздух трябва да бъдат изгонени от патрона преди инжектиране.(виж инструкциите за употреба на писалката).

Празните патрони не трябва да бъдат пълнени повторно.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Germany.

8.НОМЕР В ОБЩЕСТВЕНИЯ РЕГИСТЪР НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

20010015

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/.

03 01 2001

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА : МАРТ 2005

