

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Semglee 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine\* (co odpowiada 3,64 mg).

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 300 jednostkom.

\*Insulina glargine jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Pichia pastoris*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Semglee zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania.

Przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.

Wstrzykiwacz umożliwia podanie insuliny w zakresie od 1 do 80 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki.

Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2, Semglee można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Semglee i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1).

##### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)*

U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do

zmniejszania zapotrzebowania na insulinę.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu zmniejszonego procesu glukoneogenezy oraz zmniejszonego metabolizmu insuliny.

#### *Dzieci i młodzież*

- Młodzież oraz dzieci w wieku 2 lat i starsze

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Semglee została wykazana dla młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych (patrz punkt 5.1). Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

- Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Semglee nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

#### Zamiana z innych produktów insuliny na produkt leczniczy Semglee

Po zmianie schematu leczenia insuliną o średnim czasie działania lub insuliną długo działającą na schemat z użyciem produktu leczniczego Semglee może być konieczna zmiana dawki insuliny podstawowej oraz jednocześnie stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin zwykłych lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych).

#### Zamiana z insuliny NPH podawanej dwa razy na dobę na produkt leczniczy Semglee

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w nocy lub we wczesnych godzinach rannych, u pacjentów, u których następuje zamiana dotychczasowego sposobu leczenia insuliną z insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat stosowania produktu leczniczego Semglee raz na dobę należy zmniejszyć dotychczasową dawkę dobową insuliny podstawowej o około 20-30% w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

#### Zamiana z insuliny glargine 300 jednostek/ml na produkt leczniczy Semglee

Produkt leczniczy Semglee oraz insulina glargine 300 jednostek/ml nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii pacjentom, u których następuje zamiana sposobu leczenia insuliną podstawową ze schematu z użyciem insuliny glargine 300 jednostek/ml raz na dobę na schemat z użyciem produktu leczniczego Semglee raz na dobę, należy zmniejszyć dawkę o około 20%.

Podczas pierwszych tygodni po zamianie, zmniejszenie dawki insuliny podstawowej powinno zostać wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Po tym okresie, schemat dawkowania należy ustalić indywidualnie.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zmiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.

W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Dostosowanie dawki insuliny może okazać się także niezbędne na przykład w razie zmiany masy ciała pacjenta lub jego trybu życia, zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipo- lub hiperglikemii (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki insuliny ze względu na występowanie przeciwciał przeciw insulinie ludzkiej, po zastosowaniu produktu leczniczego Semglee może nastąpić poprawa

reakcji na insulinę.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Semglee podaje się podskórnie.

Nie należy podawać produktu leczniczego Semglee dożylnie. Przedłużone działanie produktu leczniczego Semglee jest zależne od podania go do tkanki podskórnej. Podanie dożylnie zwykle stosowanej podskórnie dawki, może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po podskórnym podaniu w powłoki brzuszne, mięsień naramienny czy udo. Kolejne miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie określonego regionu wstrzykiwania produktu.

Produktu leczniczego Semglee nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącenie się osadu.

Produkt leczniczy Semglee we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie produktu za pomocą strzykawki, należy skorzystać z roztworu w fiolce (patrz punkt 4.4).

Przed użyciem wstrzykiwacza należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia wstrzykiwacza zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikacja

W celu lepszego zidentyfikowania biologicznych produktów leczniczych, należy zapisywać dokładne dane o nazwie i numerze serii podawanego produktu leczniczego.

#### Ostrzeżenia

Produkt leczniczy Semglee nie jest insuliną z wyboru do leczenia kwasicy ketonowej. W takich przypadkach należy podawać dożylnie zwykłą (ang. *regular*) insulinę ludzką.

W razie niezadowolającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiper- lub hipoglikemii należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

Zmiana insuliny na inny typ lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), typu (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

#### Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i dlatego może ulec zmianie, gdy schemat leczenia zostanie zmieniony. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania produktu leczniczego Semglee, można się spodziewać ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we

wczesnych godzinach rannych.

Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu - zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o tym, że objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraźne. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone bądź mogą w ogóle nie wystąpić. Dotyczy to pacjentów:

- u których uzyskano lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie leczenie niektórymi innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie.

Wydłużone działanie podanej podskórną insuliną glarginę może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

Występowanie prawidłowych lub obniżonych wartości stężenia hemoglobiny glikowanej mogą wskazywać na możliwość występowania nawracającej, nierozpoznanej (zwłaszcza w porze nocnej) hipoglikemii.

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. poprzez usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej lub niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

#### Współistniejące choroby

Występowanie współistniejących chorób wymaga intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest zwiększenie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjentom z cukrzycą typu 1 nie wolno całkowicie zrezygnować z podawania insuliny, dlatego powinni oni kontynuować regularne przyjmowanie chociażby małych ilości

węglowodanów, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów lub mają wymioty, itp.

#### Przeciwciała przeciwko insulinie

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. Obecność tych przeciwciał rzadko powoduje konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkt 5.1).

#### Postępowanie ze wstrzykiwaczem

Produkt leczniczy Semglee we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie produktu za pomocą strzykawki, należy skorzystać z roztworu w fiolce (patrz punkt 4.2).

Przed użyciem Semglee we wstrzykiwaczu należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta.

Wstrzykiwacza należy używać zgodnie z instrukcją użycia (patrz punkt 6.6).

#### Błędy medyczne

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania innych insulin, w szczególności insulin krótko działających, które zostały podane przypadkowo zamiast insuliny glargine. W celu uniknięcia pomylenia insuliny glargine z innymi insulinami, zawsze przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia należy sprawdzić oznakowanie stosowanej insuliny

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Semglee z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, gdy rozważane jest jednoczesnym stosowaniem insuliny Semglee z pioglitazonem. W razie jednoczesnego zastosowania Semglee z pioglitazonem, pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. Gdy wystąpią objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, podawanie pioglitazonu należy przerwać.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się zasadniczo jako „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele substancji wpływa na metabolizm glukozy i może być wymagane dostosowanie dawki insuliny glargine.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny (zmniejszyć stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dyzopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany i sulfonamidy.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny i progestageny, pochodne fenotiazyny, somatropina, leki sympatykomimetyczne (np. adrenalina, salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina i olanzapina) i inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Ponadto, pod wpływem leków sympatykolitycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych klinicznych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania insuliny glargine u kobiet w ciąży. Duża liczba danych pochodzących ze stosowania przez kobiety w ciąży (ponad 1000 zakończonych ciąż) nie wskazuje na występowanie specyficznych działań niepożądanych insuliny glargine w ciąży oraz nie wskazuje na wywoływanie specyficznych wad rozwojowych ani na toksyczne działanie insuliny glargine na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego działania na płodność.

Można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Semglee w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub ciężarnych pacjentek z cukrzycą, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, aby zapobiec występowaniu działań niepożądanych związanych z hiperglikemią. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze ulega na ogół wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie w tym okresie ma dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka matki. Nie należy spodziewać się działania przyjętej insuliny glargine na metabolizm karmionych piersią noworodków lub dzieci, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym ludzi do aminokwasów. U kobiet karmiących piersią dawki insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich szkodliwych działań na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zdolność do koncentracji i szybkość reakcji pacjentów z cukrzycą może ulec upośledzeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii oraz na przykład z powodu pogorszenia widzenia. Stwarza to zagrożenie w sytuacjach, gdy zachowanie tej zdolności jest szczególnie istotne (np. prowadzenie samochodu czy obsługiwanie maszyn).

Pacjenta należy poinformować, że powinien podjąć działania zapobiegające wystąpieniu hipoglikemii w czasie prowadzenia samochodu. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów, u których objawy początkowe hipoglikemii nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu oraz dla pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjenta jest wskazane.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia (bardzo często), jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania (patrz punkt 4.4).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia				
Zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia retinopatia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohipertrofia	lipoatrofia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					bóle mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje w miejscu wstrzyknięcia		obrzęk	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glarginę) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć na przykład uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, hipotonia oraz wstrząs i mogą one stanowić zagrożenie dla życia.

##### *Zaburzenia oka*

Znaczne zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane przejściowymi zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej.

Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, swędzenie, pokrzywka, obrzęk lub stan zapalny. Większość reakcji na insuliny w miejscu wstrzyknięcia ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni.

Insulina może rzadko powodować zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęk, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

#### Dzieci i młodzież

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku  $\leq 18$  lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłoszenia działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia) i reakcji skórnych (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku  $\leq 18$  lat) niż u dorosłych.

Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci poniżej 2 lat.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

### Postępowanie

Łagodne przypadki hipoglikemii można zwykle leczyć podając doustnie węglowodany. Może zająć konieczność zmiany dawki produktu leczniczego, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W cięższych przypadkach hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo/podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Może być potrzebne podanie pacjentowi posiłku zawierającego węglowodany i obserwacja pacjenta, ponieważ



hipoglikemia może nawrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające. Kod ATC: A10AE04.

Semglee jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mechanizm działania

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Semglee (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany co powoduje powstanie mikroprecypitatu, z którego w sposób ciągły uwalniane są małe ilości insuliny glargine co umożliwia utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku w przedłużonym czasie działania.

Insulina glargine jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów, M1 i M2 (patrz punkt 5.2).

Powinowactwo do receptora insulinowego: badania *in vitro* wskazują na to, że powinowactwo insuliny glargine oraz jej metabolitów M1 i M2 do ludzkiego receptora insulinowego jest zbliżone do powinowactwa insuliny ludzkiej.

Powinowactwo do receptora IGF-1: powinowactwo insuliny glargine do ludzkiego receptora IGF-1 jest około 5 do 8 razy większe niż powinowactwo insuliny ludzkiej (ale około 70 do 80 razy mniejsze niż powinowactwo IGF-1), natomiast metabolity M1 i M2 wiążą się z receptorem IGF-1 z powinowactwem nieco mniejszym niż w przypadku insuliny ludzkiej.

Całkowite terapeutyczne stężenie insuliny (insulina glargine i jej metabolity) obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 1 było wyraźnie niższe od wymaganego do osiągnięcia połowy maksymalnego wysycenia receptorów IGF-1 oraz następczej aktywacji szlaku mitogenno-proliferacyjnego inicjowanego przez receptor IGF-1. Fizjologiczne stężenia endogennego czynnika IGF-1 mogą aktywować szlak mitogenno-proliferacyjny; jednak stężenia terapeutyczne występujące w insulinoterapii, w tym także podczas leczenia produktem leczniczym Semglee, są znacznie niższe niż stężenia farmakologiczne wymagane do aktywacji szlaku IGF-1.

Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego wychwytu glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.

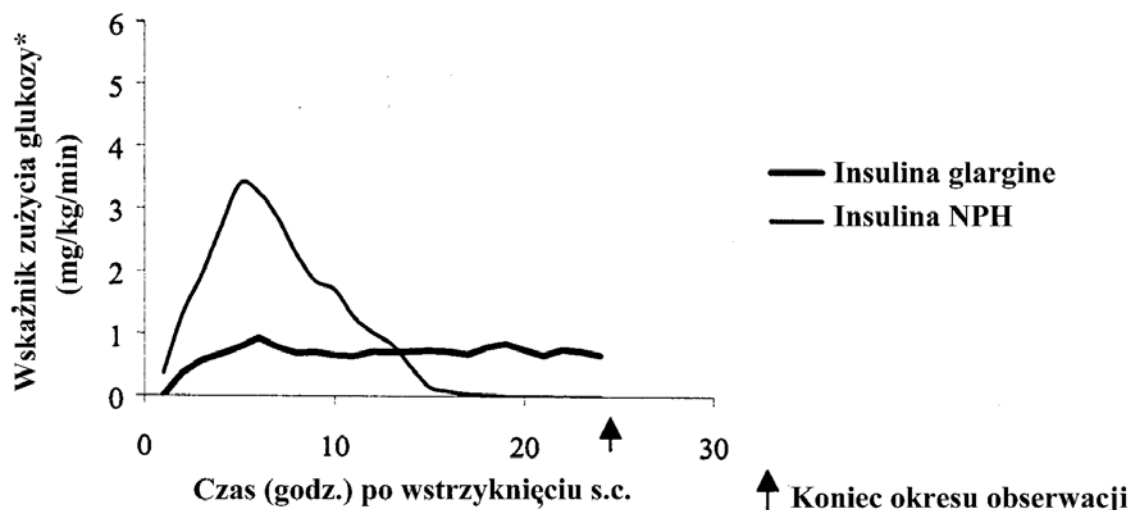
W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej wykazano, że po dożylnym podaniu insuliny glargine i insuliny ludzkiej w takich samych dawkach uzyskuje się równie silne działanie. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych insulin, aktywność fizyczna i inne czynniki mogą mieć wpływ na przebieg działania insuliny glargine w czasie.

W badaniach przeprowadzonych metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u osób zdrowych lub pacjentów z cukrzycą typu 1, początek działania insuliny glargine po podaniu podskórnym występował później w porównaniu z ludzką insuliną NPH. Przebieg krzywej przedstawiającej stężenie

insuliny glargine we krwi był równomierny, bez szczytów stężenia, a czas trwania działania był wydłużony.

Poniższy wykres przedstawia wyniki badania w grupie pacjentów z cukrzycą.

**Rycina 1. Profil aktywności insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1**



\* określono jako ilość glukozy podanej we wlewie dla utrzymania stałego stężenia glukozy w surowicy (średnie wartości w odstępach godzinnych)

Dłuższy czas działania podawanej podskórnie insuliny glargine jest bezpośrednio związany z mniejszą szybkością jej wchłaniania i uzasadnia podawanie leku raz na dobę. Czas działania insuliny i jej analogów, takich jak insulina glargine, może w dużym stopniu różnić się pomiędzy poszczególnymi osobami, a także u danej osoby.

W badaniu klinicznym stwierdzono, że objawy hipoglikemii lub wyrównawczych odpowiedzi hormonów przeciwregulacyjnych były podobne po dożylnym podaniu insuliny glargine oraz insuliny ludzkiej, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Przeciwciała o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz do insuliny glargine obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH, jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glargine.

Wpływ insuliny glargine (podawanej raz dobę) na retinopatię cukrzycową oceniano z zastosowaniem insuliny NPH jako leku porównawczego (insulina NPH podawana dwa razy na dobę) w 5-letnim otwartym badaniu kontrolowanym obejmującym 1024 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których badano progresję retinopatii o 3 lub więcej stopni w skali ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) za pomocą fotografii dna oka. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do progresji retinopatii cukrzycowej po porównaniu grupy otrzymującej insulinę glargine z grupą insuliny NPH.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie ORIGIN (ang. *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) przeprowadzono według schematu 2x2 z udziałem 12 537 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz nieprawidłową glikemią na czczo (ang. *impaired fasting glucose*, IFG) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*, IGT) (12% uczestników badania) lub z cukrzycą typu 2 leczonych  $\leq 1$  doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (88% uczestników badania). Pacjentów randomizowano (1:1) do grupy otrzymującej insulinę glargine (n=6264) podawanej w takiej dawce, aby stężenie glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*,

FPG) wynosiło  $\leq 95$  mg/dl (5,3 mM) lub do grupy otrzymującej standardowe leczenie (n=6273). Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, drugim pierwszorzędowym punktem końcowym, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek pierwszorzędowego zdarzenia lub procedury rewaskularyzacji (naczyń wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożony punkt końcowy dotyczący małych naczyń krwionośnych.

Podawanie insuliny glargine nie wpływało na zmianę względnego ryzyka chorób układu sercowo- naczyniowego lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu ze standardowym leczeniem. Nie zaobserwowano różnic, pomiędzy podawaniem insuliny glargine a standardowym leczeniem dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych, dla żadnego złożonego punktu końcowego zawierającego te dwa kryteria skuteczności, dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny lub dla złożonego punktu końcowego dotyczącego małych naczyń krwionośnych.

Średnia dawka insuliny glargine na koniec badania wynosiła 0,42 jednostki/kg mc. W punkcie wyjściowym badania mediana stężenia HbA1c wynosiła u uczestników badania 6,4%, natomiast podczas leczenia od 5,9% do 6,4% w grupie otrzymującej insulinę glargine oraz od 6,2% do 6,6% w grupie otrzymującej standardowe leczenie przez cały okres trwania obserwacji.

Współczynnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów na 100 pacjento-lat ekspozycji) wynosił 1,05 w grupie otrzymującej insulinę glargine i 0,3 w grupie otrzymującej standardowe leczenie, natomiast współczynnik występowania potwierdzonej nieciężkiej hipoglikemii wynosił 7,71 w grupie otrzymującej insulinę glargine oraz 2,44 w grupie otrzymującej standardowe leczenie. W ciągu 6 lat trwania badania 42% pacjentów otrzymujących insulinę glargine w ogóle nie doświadczyło hipoglikemii.

Podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia, średnie zwiększenie masy ciała w stosunku do stanu wyjściowego wynosiło 1,4 kg w grupie otrzymującej insulinę glargine, natomiast w grupie otrzymującej standardowe leczenie średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło 0,8 kg.

### Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym dzieci (w wieku od 6 do 15 lat) z cukrzycą typu 1 (n=349) były leczone przez 28 tygodni według schematu z zastosowaniem podstawowej insuliny ludzkiej szybko działającej podawanej we szybkim wstrzyknięciu (bolus) do każdego posiłku. Insulinę glargine podawano jeden raz na dobę przed snem, a insulinę NPH raz lub dwa razy na dobę. W obu leczonych grupach zaobserwowano podobny wpływ na poziom hemoglobiny glikowanej oraz częstość występowania hipoglikemii, jednak glikemia na czczo zmniejszyła się bardziej w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH. Również częstość występowania ciężkich hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej insuliną glargine. Stu czterdziestu trzech pacjentów z grupy leczonej insuliną glargine kontynuowało leczenie insuliną glargine w niekontrolowanej przedłużonej fazie tego badania z obserwacją trwającą średnio 2 lata. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas wydłużonego okresu leczenia insuliną glargine.

Przeprowadzono także skrzyżowane badanie z zastosowaniem insuliny glargine z insuliną lispro w porównaniu ze skojarzeniem insuliny NPH ze zwykłą insuliną ludzką (każda terapia stosowana w losowej kolejności przez 16 tygodni) u 26 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 12 do 18 lat. Tak jak w badaniu u dzieci opisanym powyżej, zmniejszenie glikemii na czczo w porównaniu do wartości wyjściowych, było częstsze w grupie leczonej insuliną glargine w porównaniu z grupą otrzymującą insulinę NPH. Zmiana HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowych była podobna w obu grupach, chociaż wartości glikemii rejestrowanej w nocy były istotnie większe w grupie leczonej insuliną glargine/lispro niż w grupie leczonej NPH/zwykła insulina ludzka ze średnim

najniższym poziomem 5,4 mM w porównaniu do 4,1 mM w odpowiednich grupach. Częstość występowania nocnych hipoglikemii wynosiła 32% w grupie leczonej insuliną glargine/lispro w porównaniu do 52% w grupie otrzymującej insulinę NPH/zwykłą ludzką.

U 125 dzieci w wieku od 2 do 6 lat, z cukrzycą typu 1, przeprowadzono 24 tygodniowe badanie w grupach równoległych, porównujące insulinę glargine podawaną jeden raz na dobę rano z insuliną NPH podawaną jeden lub dwa razy na dobę, jako insulinę podstawową. Obydwie grupy otrzymywały szybkie wstrzyknięcie insuliny (bolus), przed posiłkami.

Główny cel, którym było wykazanie, że insulina glargine nie jest gorsza niż insulina NPH pod względem liczby hipoglikemii ogółem nie został osiągnięty. Wykazano tendencję do większej liczby przypadków hipoglikemii u pacjentów przyjmujących insulinę glargine [insulina glargine: wskaźnik częstości vs NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)].

Hemoglobina glikowana oraz zmienność glikemii były porównywalne w obydwu grupach. W badaniu tym nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu podskórnym insuliny glargine zdrowym ochotnikom i pacjentom z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy krwi wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie oraz brak szczytu stężenia w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Stężenia w surowicy krwi były zgodne z profilem aktywności farmakodynamicznej insuliny glargine. Powyższa rycina przedstawia profile aktywności insuliny glargine oraz insuliny NPH w czasie.

Przy wstrzykiwaniu insuliny glargine raz na dobę stan równowagi stężeń uzyskuje się po 2-4 dniach od podania pierwszej dawki.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania insuliny glargine i insuliny ludzkiej były porównywalne.

Po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Semglee u pacjentów z cukrzycą insulina glargine jest szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką produktu leczniczego Semglee. Wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki wskazują na to, że skutek podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Semglee wynika głównie z ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były wykrywane u przeważającej większości osób, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki produktu leczniczego Semglee.

Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych ustalono, że bezpieczeństwo i skuteczność działania insuliny glargine nie zależy od wieku i płci pacjenta.

### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat z cukrzycą typu 1 oceniono w jednym badaniu klinicznym (patrz punkt 5.1). „Minimalne” poziomy insuliny glargine i jej głównych metabolitów M1 i M2 mierzone w osoczu dzieci leczonych insuliną, wykazywały poziomy stężeń w osoczu jak u dorosłych oraz nie dostarczyły dowodów na kumulację insuliny glargine lub jej metabolitów podczas długotrwałego stosowania.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wyniki nieklinicznych badań ogólnych, właściwości farmakologicznych, badań toksyczności przewlekłej, a także badań wpływu na reprodukcję, genotoksyczność i karcynogenność nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Cynku chlorek  
Metakrezol  
Glicerol  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

#### Okres ważności po pierwszym użyciu wstrzykiwacza

Produkt leczniczy może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze poniżej 30°C, z dala od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwaczy w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Nieużywane wstrzykiwacze

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### Wstrzykiwacze będące w użyciu

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład ze szkła bezbarwnego typu I z tłokiem (z gumy bromobutyłowej), zamknięty uszczelniającym korkiem (z gumy bromobutyłowej pokrytej warstwą poliizoprenu). Wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu.

Opakowania zawierające 1, 3, 5, 10 wstrzykiwaczy lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Igły nie są dołączone do opakowania.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz należy przechowywać przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej.

Należy obejrzeć wkład przed użyciem. Można go stosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, bez widocznych cząstek stałych, a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody. Produkt leczniczy Semglee jest roztworem i nie wymaga przygotowywania przed użyciem.

Produktu leczniczego Semglee nie wolno mieszać z innymi insulinami ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę czasu/profilu działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

Pustych wstrzykiwaczy nigdy nie wolno używać ponownie oraz należy je usuwać w odpowiedni sposób.

Ze względu na możliwe ryzyko przeniesienia chorób, wstrzykiwacz może być używany tylko przez jednego pacjenta.

Przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, zawsze należy sprawdzić etykietę na opakowaniu insuliny, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insulin (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Semglee we wstrzykiwaczu jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie produktu za pomocą strzykawki, należy skorzystać z roztworu w fiolce (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Przed użyciem wstrzykiwacza Semglee należy dokładnie zapoznać się z instrukcją użycia zawartą w ulotce dla pacjenta.

Rozmiary igieł pasujących do wstrzykiwacza:

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16 sierpnia 2019 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.