

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ABASAGLAR 100 E/ml KwikPen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
ABASAGLAR 100 E/ml Tempo Pen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 100 eenheden insuline glargine* (overeenkomend met 3,64 mg).

Iedere pen bevat 3 ml oplossing voor injectie, overeenkomend met 300 eenheden.

*geproduceerd in *Escherichia coli* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ABASAGLAR bevat insuline glargine, een insuline-analoog, en heeft een verlengde werkingsduur.

ABASAGLAR dient eenmaal daags op een willekeurig tijdstip maar wel elke dag steeds op hetzelfde tijdstip toegediend te worden.

Het doseringsschema (dosis en tijdstip) dient individueel te worden aangepast. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 kan ABASAGLAR ook samen met andere orale actieve antidiabetica gegeven worden.

De sterkte van dit geneesmiddel wordt aangegeven in eenheden. Deze eenheden zijn exclusief voor insuline glargine en zijn niet gelijk aan IE of de eenheden die gebruikt worden om de sterkte van andere insuline-analogen aan te geven (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥65 jaar oud)

Bij ouderen kan een progressieve verslechtering van de nierfunctie leiden tot een gestage vermindering van de insulinebehoefte.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie kan de behoefte aan insuline verminderd zijn als gevolg

van het verminderde insulinetabolisme.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie kan de behoefte aan insuline verminderd zijn als gevolg van het verminderde vermogen tot gluconeogenese en een verminderd insulinetabolisme.

Pediatrische patiënten

Adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder

De veiligheid en werkzaamheid van insuline glargine bij adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder zijn vastgesteld (zie rubriek 5.1). Het doseringsschema (dosis en tijdstip) dient individueel te worden aangepast.

Kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van insuline glargine bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overschakelen van andere insulines op ABASAGLAR

Indien overgeschakeld wordt van een behandelschema met een middellang of lang werkende insuline naar een schema met ABASAGLAR, kan een verandering van de dosis van de basale insuline gewenst zijn en is het mogelijk dat de bijkomende bloedglucoseverlagende behandeling bijgesteld dient te worden (dosering en tijdstip van toedienen van aanvullende gewone insulines of snelwerkende insuline-analogen of de dosering van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen).

Overschakelen van tweemaaldaags NPH insuline op ABASAGLAR

Om het risico op hypoglykemieën in de nacht en de vroege ochtend te verminderen, dienen patiënten die van hun behandelschema met basale insuline overschakelen van tweemaal daags NPH insuline naar eenmaal daags ABASAGLAR, hun dagelijkse dosis basale insuline met 20-30 % te verlagen gedurende de eerste weken van behandeling.

Overschakelen van insuline glargine 300 eenheden/ml op ABASAGLAR

ABASAGLAR en Toujeo (insuline glargine 300 eenheden /ml) zijn niet bioequivalent en daarom niet direct onderling uitwisselbaar. Om het risico op hypoglykemie te verkleinen dienen patiënten die hun basale insuline regime wijzigen van een insuline regime met eenmaal per dag insuline glargine 300 eenheden /ml in een eenmaal daags regime met ABASAGLAR, hun dosis met ongeveer 20% te verlagen.

Gedurende de eerste weken dient deze vermindering tenminste gedeeltelijk gecompenseerd te worden met een verhoging van de insuline voor de maaltijd. Hierna dient het behandelschema individueel te worden aangepast.

Nauwgezette controle van de stofwisseling wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en in de eerste weken daarna. Bij een verbeterde regulering van de stofwisseling en een daarmee samenhangende vergrote insulinegevoeligheid is het mogelijk dat een verdere aanpassing van het doseringsschema noodzakelijk is. Het aanpassen van de dosis kan bijvoorbeeld ook nodig zijn wanneer er veranderingen zijn in het gewicht van de patiënt of in de levensstijl, verandering van het tijdstip van insulinetoediening of wanneer andere omstandigheden zich voordoen waardoor de gevoeligheid voor hypoglykemie of hyperglykemie groter is (zie rubriek 4.4).

Patiënten die een hoge dosering insuline gebruiken als gevolg van antistoffen tegen humane insuline, kunnen een verbeterde insulinerespons ervaren bij het gebruik van ABASAGLAR.

Wijze van toediening

ABASAGLAR wordt subcutaan toegediend.

ABASAGLAR mag niet intraveneus worden toegediend. De verlengde werkingsduur van insuline glargine is afhankelijk van de injectie in subcutaan weefsel. Het intraveneus toedienen van de gebruikelijke subcutane dosis kan resulteren in ernstige hypoglykemie.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in seruminsuline- of serumglucosespiegels na toediening van insuline glargine in de abdominale, deltoïdeus of dij-streek.

De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4. en 4.8).

ABASAGLAR mag niet worden gemengd met enige andere insuline of worden verdund. Het mengen of verdunnen kan het tijd/werkingsprofiel wijzigen en menging kan neerslag veroorzaken.

Zie voor verdere gegevens hierover rubriek 6.6.

Vóór gebruik van ABASAGLAR oplossing voor injectie in een voorgevulde pen moeten de gebruikersinstructies in de bijsluiter nauwkeurig gelezen worden (zie rubriek 6.6).

KwikPen

Er zijn twee geregistreerde presentaties van de KwikPen. De eerste geeft 1-60 eenheden af in stappen van 1 eenheid per enkelvoudige injectie, de tweede presentatie geeft 1-80 eenheden af in stappen van 1 eenheid per enkelvoudige injectie. De benodigde dosis wordt gekozen in eenheden. Het aantal eenheden wordt getoond in het doseervenster van de pen.

Tempo Pen

De Tempo Pen geeft 1-80 eenheden af in stappen van 1 eenheid per enkelvoudige injectie. De benodigde dosis wordt gekozen in eenheden. Het aantal eenheden wordt getoond in het doseervenster van de pen.

De Tempo Pen kan worden gebruikt met de Tempo Smart Button, een optionele module voor gegevensoverdracht (zie rubriek 6.6).

Patiënten moeten, als zij de Tempo Pen, de Smart Button en de mobiele applicatie gebruiken, worden geïnstrueerd om, als zij onzeker zijn hoeveel zij hebben geïnjecteerd, hun bloedsuikerspiegels te controleren als zij nog een injectie overwegen of hierover een besluit nemen, net zoals bij elke insuline-injectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende geneesmiddel goed geregistreerd worden.

Diabetische ketoacidose

ABASAGLAR wordt niet aanbevolen voor de behandeling van diabetische ketoacidose. In plaats daarvan wordt in dergelijke gevallen een intraveneus toegediende gewone insuline aanbevolen.

Insulinebehoefte en aanpassingen van de dosering

Indien er onvoldoende controle van de glucosespiegel plaatsvindt of er een neiging tot hyperglykemische of hypoglykemische episodes bestaat, dienen het naleven door de patiënt van het voorgeschreven behandelingschema, de injectieplaatsen en een juiste injectietechniek en alle andere relevante factoren te worden bezien voordat een aanpassing van de dosering wordt overwogen.

Overschakeling van een patiënt op een ander type of merk insuline dient onder strikt medisch toezicht plaats te vinden. Veranderingen in de sterkte, het merk (fabrikant), het type (gewoon, NPH, lente, langwerkend, etc.), het soort (dierlijk, humaan, humane insuline-analoog) en/of de productiemethode kunnen een wijziging van de dosis nodig maken.

Hypoglykemie

Het tijdstip waarop een hypoglykemie zich voordoet is afhankelijk van het werkingsprofiel van de gebruikte insulines en kan daarom veranderen als het behandelingschema gewijzigd wordt. Vanwege de langer aanhoudende toevoer van basale insuline met insuline glargine, kunnen er minder nachtelijke hypoglykemieën verwacht worden, maar meer hypoglykemieën in de vroege ochtend.

Bij patiënten bij wie hypoglykemische episodes een bijzondere klinische relevantie kunnen hebben, zoals patiënten met een significante stenose van de coronaire arteriën of van de bloedvaten die de hersenen van bloed voorzien (risico op cardiale of cerebrale complicaties van hypoglykemie) en bij patiënten met proliferatieve retinopathie, in het bijzonder wanneer deze niet behandeld worden met fotocoagulatie (risico op voorbijgaande amaurose volgend op hypoglykemie), dient een bijzondere zorgvuldigheid betracht te worden en is geïntensiverde controle van de bloedglucosespiegels raadzaam.

Patiënten dienen zich bewust te zijn van omstandigheden waarin de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie afnemen. Bij bepaalde risicogroepen kunnen de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie zijn veranderd, minder duidelijk of afwezig zijn.

Dit zijn onder andere patiënten:

- bij wie de glucosehuishouding aanzienlijk verbeterd is,
- bij wie een hypoglykemie zich geleidelijk ontwikkelt,
- bij ouderen,
- na het overgaan van dierlijke insuline naar humane insuline,
- bij wie een autonome neuropathie aanwezig is,
- met een lange geschiedenis van diabetes,
- die lijden aan een psychiatrische ziekte,
- die gelijktijdig een behandeling ondergaan met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Dergelijke situaties kunnen resulteren in ernstige hypoglykemie (en mogelijk bewustzijnsverlies) voordat de patiënt zich bewust is van de hypoglykemie.

De verlengde werking van subcutane insuline glargine kan het herstel van een hypoglykemie vertragen.

Indien er normale of verlaagde waarden voor geglycosyleerd hemoglobine worden gevonden, dient er aan terugkerende, niet-onderkende (vooral nachtelijke) episodes van hypoglykemie te worden gedacht.

Therapietrouw van de patiënt aan de dosering en het voorgeschreven dieet, een juiste insulinetoediening en het zich bewust zijn van hypoglykemiesymptomen zijn essentieel om het risico op een hypoglykemie te verminderen. Factoren die de gevoeligheid voor een hypoglykemie vergroten, vereisen een bijzonder nauwkeurige controle en kunnen het noodzakelijk maken dat de dosering aangepast wordt. Dit zijn onder andere:

- verandering van injectiegebied,
- verbeterde insulinegevoeligheid (bijvoorbeeld door het wegvallen van stressfactoren),
- ongebruikelijke, verhoogde of langdurige lichamelijke activiteit,
- bijkomende ziekten (bijvoorbeeld overgeven, diarree),
- onjuiste voedselinname,
- overgeslagen maaltijden,
- alcoholgebruik,
- bepaalde niet-gecompenseerde endocriene afwijkingen (bijvoorbeeld hypothyreoïdie en anterieure hypofyse-insufficiëntie of bijnierschorsinsufficiëntie),
- gelijktijdige behandeling met bepaalde andere geneesmiddelen.

Injectietechniek

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Bijkomende ziekten

Bijkomende ziekten vereisen een intensievere controle van de stofwisseling. In veel gevallen zijn urinetesten op ketonlichamen geïndiceerd en het is vaak noodzakelijk om de insulinedosering aan te passen. De behoefte aan insuline is vaak verhoogd. Patiënten met type 1 diabetes moeten doorgaan met het regelmatig consumeren van tenminste een kleine hoeveelheid koolhydraten, ook als zij weinig of geen voedsel kunnen eten of overgeven etc. en ze dienen de insuline nooit helemaal weg te laten.

Insuline antistoffen

De toediening van insuline kan het lichaam aanzetten tot de aanmaak van insuline antistoffen. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van zulke insuline antistoffen aanpassing van de insulinedosering noodzakelijk maken teneinde de neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren (zie rubriek 5.1).

Medicatiefouten

Er zijn medicatiefouten gemeld waarbij andere insulines, met name kortwerkende insulines, onopzettelijk zijn toegediend in plaats van insuline glargine. Het insuline-etiket dient altijd te worden gecontroleerd vóór elke injectie om medicatiefouten tussen ABASAGLAR in een voorgevulde pen en andere insulines te voorkomen.

Combinatie van ABASAGLAR met pioglitazon

Gevallen van hartfalen zijn gemeld wanneer pioglitazon is gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op de ontwikkeling van hartfalen. Dit moet in overweging worden genomen indien behandeling met de combinatie van pioglitazon en ABASAGLAR wordt overwogen. Indien deze combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten te worden

geobserveerd op klachten en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Gebruik van pioglitazon dient te worden gestaakt bij verslechtering van cardiale symptomen.

Tempo Pen

De Tempo Pen bevat een magneet (zie rubriek 6.5) die de functie van een implanteerbaar elektronisch medisch hulpmiddel zoals een pacemaker kan verstoren. De reikwijdte van het magnetisch veld is ongeveer 1,5 cm.

Hoeveelheid natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal stoffen beïnvloedt de glucosehuishouding en kan een aanpassing in de dosering van insuline glargine vereisen.

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen versterken en de gevoeligheid voor hypoglykemie kunnen vergroten zijn onder andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, angiotensin convertend enzyme (ACE)-remmers, disopyramide, fibraten, fluoxetine, monoamineoxidase (MAO)-remmers, pentoxifylline, propoxyfeen, salicylaten, somatostatine-analogen en antibiotica van het sulfonamidetype.

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen verminderen zijn onder andere corticosteroiden, danazol, diazoxide, diuretica, glucagon, isoniazide, oestrogenen en progestagenen, fenothiazinederivaten, somatropine, sympathicomimetische geneesmiddelen (bijvoorbeeld epinefrine [adrenaline], salbutamol, terbutaline), schildklierhormonen, atypische antipsychotica (bijvoorbeeld clozapine en olanzapine) en proteaseremmers.

Bètablokkers, clonidine, lithiumzouten of alcohol kunnen het bloedglucoseverlagende effect van insuline potentiëren of verzwakken. Pentamidine kan hypoglykemie veroorzaken, wat soms gevolgd wordt door een hyperglykemie.

In aanvulling hierop kunnen, onder invloed van sympathicolytische geneesmiddelen zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine, de symptomen voor adrenerge contraregulatie verminderd of afwezig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor insuline glargine geen klinische gegevens voorhanden uit gecontroleerde klinische studies over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat insuline glargine geen specifieke ongewenste effecten op de zwangerschap heeft en niet specifiek misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit.

Het gebruik van ABASAGLAR tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

Voor patiënten met een al bestaande diabetes of zwangerschapsdiabetes is het essentieel dat zij gedurende de zwangerschap een goede controle van de stofwisseling handhaven om negatieve effecten die met hyperglykemie samenhangen te voorkomen. De insulinebehoefte kan gedurende het eerste trimester afnemen en kan gewoonlijk tijdens het tweede en derde trimester toenemen. Onmiddellijk na de bevalling neemt de insulinebehoefte snel af (verhoogd risico op een hypoglykemie). Een zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegels is essentieel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of insuline glargine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De verwachting is dat ingenomen insuline glargine geen metabole effecten heeft op de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling, omdat de peptide insuline glargine in het humane maagdarmkanaal wordt verteerd tot aminozuren.

Het is mogelijk dat bij vrouwen die borstvoeding geven aanpassing van de insulinedosering en het dieet nodig is.

Vruchtbaarheid

Dierstudies laten geen directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn bij hypoglykemie of hyperglykemie of, bijvoorbeeld, als gevolg van een verminderd gezichtsvermogen. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld bij het besturen van een auto of het bedienen van machines).

Patiënten dient geadviseerd te worden omtrent maatregelen om hypoglykemie tijdens het autorijden te voorkomen. Dit is met name belangrijk voor diegenen die verminderde of afwezige herkenning hebben van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of die frequente episodes van hypoglykemie hebben. Overwogen zou moeten worden of het wel raadzaam is onder deze omstandigheden te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hypoglykemie (zeer vaak), in het algemeen de meest frequente bijwerking bij insulinentherapie, kan optreden wanneer de insulinedosis in verhouding tot de insulinebehoefte te hoog is (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende gerelateerde bijwerkingen zijn tijdens klinische studies waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar de MedDRA-voorkeursterminologie voor systeem/orgaanklassen en in volgorde van afnemend voorkomen (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; zeer zelden: $< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen						
<u>Allergische reacties</u>				<u>X</u>		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglykemie	X					
Zenuwstelselaandoeningen						
Dysgeusie					X	
Oogaandoeningen						
Verslechterde visus				X		
Retinopathie				X		
Huid- en onderhuidaandoeningen						
<u>Lipohypertrofie</u>		<u>X</u>				
Lipoatrofie			<u>X</u>			
<u>Cutane amyloïdose</u>						<u>X</u>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen						
Myalgie					<u>X</u>	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						
Reacties op de injectieplaats		X				
Oedeem				<u>X</u>		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Ernstige hypoglykemische aanvallen kunnen, vooral wanneer deze recidiverend zijn, leiden tot neurologische schade. Langdurige of ernstige hypoglykemische episodes kunnen levensbedreigend zijn. Bij veel patiënten worden de klachten en symptomen van neuroglycopenie voorafgegaan door verschijnselen van adrenerge contraregulatie. In het algemeen geldt dat hoe groter en sneller de daling van bloedglucose is, des te meer uitgesproken is het fenomeen van contraregulatie en de symptomen ervan.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties van het “Immediate-type” op insuline zijn zeldzaam. Dergelijke reacties op insuline (waaronder insuline glargine) of op de hulpstoffen kunnen bijvoorbeeld in verband worden gebracht met gegeneraliseerde huidreacties, angio-oedeem, bronchospasmen, hypotensie en shock en kunnen levensbedreigend zijn.

Oogaandoeningen

Een duidelijke verandering in de glucosehuishouding kan een tijdelijke visusstoornis veroorzaken, als gevolg van een tijdelijke verandering in de oogboldruk en de brekingsindex van de lens.

Door een verbeterde glucosehuishouding op lange termijn vermindert het risico op progressie van de diabetische retinopathie. Intensivering van de insuliner therapie met een abrupte verbetering van de glucosehuishouding kan echter verband houden met een tijdelijke verslechtering van diabetische retinopathie. Bij patiënten met proliferatieve retinopathie kunnen ernstige hypoglykemische episodes, met name indien niet met fotocoagulatie behandeld, resulteren in voorbijgaande amaurose.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insulineabsorptie vertragen. Voortdurende wisseling van de injectieplaats binnen het gegeven injectiegebied kan ertoe bijdragen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Reacties op de injectieplaats zijn onder andere roodheid, pijn, jeuk, huiduitslag, zwelling of ontsteking. De meeste milde reacties van insuline op de injectieplaats gaan gewoonlijk na een paar dagen of weken vanzelf over.

Insuline kan zelden natriumretentie en oedeem veroorzaken, vooral als een voordien slechte stofwisselingregulering verbeterd wordt door een intensievere insulinetherapie.

Pediatrische patiënten

In het algemeen is het veiligheidsprofiel voor kinderen en jongeren (tot en met 18 jaar) gelijk aan het veiligheidsprofiel voor volwassenen. De rapportage van bijwerkingen uit de post marketing surveillance bevat relatief frequenter reacties op de injectieplaats (pijn of reacties op de injectieplaats) en huidreacties (uitslag, urticaria) bij kinderen en jongeren (tot en met 18 jaar) dan bij volwassenen. Voor kinderen jonger dan 2 jaar zijn geen veiligheidsgegevens uit klinisch onderzoek voorhanden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosis insuline kan leiden tot ernstige en soms langdurige en levensbedreigende hypoglykemie.

Behandeling

Milde episodes van hypoglykemie kunnen gewoonlijk worden behandeld met orale koolhydraten. Het aanpassen van doseringen van geneesmiddelen, maaltijdpatronen of lichamelijke activiteit kan noodzakelijk zijn.

Ernstiger episodes met coma, epileptische aanvallen, of neurologische stoornissen kunnen worden behandeld met intramusculaire/subcutane glucagon of geconcentreerde intraveneuze glucose. Het kan nodig zijn door te gaan met het innemen van koolhydraten en met observatie, omdat hypoglykemie na een ogenschijnlijk klinisch herstel opnieuw kan optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, insulines en analogen voor injectie, langwerkend, ATC-code: A10A E04.

ABASAGLAR is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Insuline glargine is een humane insuline-analoog die is ontwikkeld om bij een neutrale pH een lage oplosbaarheid te hebben. Het is volledig oplosbaar bij de zure pH van de ABASAGLAR injectie-oplossing (pH 4). Na injectie in het subcutane weefsel wordt de zure oplossing geneutraliseerd hetgeen leidt tot de vorming van microprecipitaten waaruit voortdurend kleine hoeveelheden insuline glargine vrijkomen, zodat een gelijkmatig, voorspelbaar concentratie/tijd-profiel met een langdurige werking zonder pieken ontstaat.

Insuline glargine wordt gemetaboliseerd tot 2 actieve metabolieten, M1 en M2 (zie rubriek 5.2).

Insulinereceptorbinding

Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat de affiniteit van insuline glargine en haar metabolieten M1 en M2 voor de humane insulinereceptor vergelijkbaar is met die van humane insuline.

IGF-1-receptorbinding: De affiniteit van insuline glargine voor de humane IGF-1-receptor is ongeveer 5 tot 8 keer groter dan die van humane insuline (maar ongeveer 70 tot 80 keer lager dan die van IGF-1), terwijl M1 en M2 met een iets lagere affiniteit binden aan de IGF-1-receptor in vergelijking met humane insuline.

De totale therapeutische insulineconcentratie (insuline glargine en haar metabolieten) die bij patiënten met diabetes type 1 werd vastgesteld, was duidelijk lager dan de benodigde concentratie voor een halfmaximale bezetting van de IGF-1-receptor en de daaropvolgende activatie van de door de IGF-1-receptor geïnitieerde mitogene-proliferatieve route. Fysiologische concentraties van endogeen IGF-1 kunnen de mitogene-proliferatieve route activeren; de therapeutische concentraties die bij insulinetherapie (waaronder behandeling met ABASAGLAR) worden vastgesteld, zijn echter aanzienlijk lager dan de farmacologische concentraties die nodig zijn om de IGF-1-route te activeren.

Farmacodynamische effecten

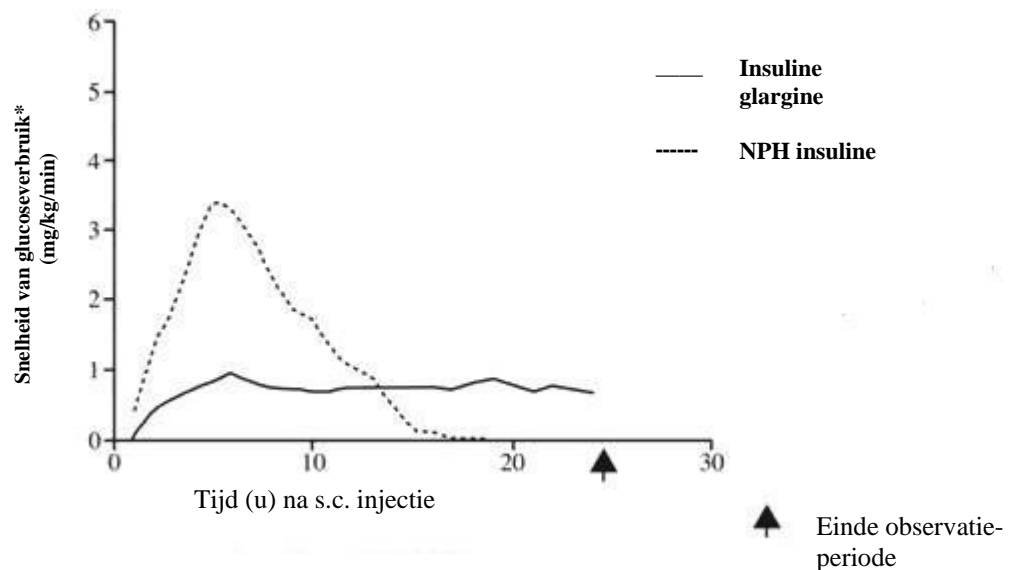
De voornaamste werking van insuline, waaronder insuline glargine, is de regulering van de glucosehuishouding. Insuline en haar analogen verlagen de bloedglucosespiegels door het stimuleren van de perifere glucose-opname, vooral door skeletspieren en vet en door het remmen van de hepatische glucoseproductie. Insuline remt lipolyse in de adipocyt, remt de eiwitsplitsing en vergroot de eiwitsynthese.

In klinisch-farmacologisch onderzoek is gebleken dat intraveneuze insuline glargine en humane insuline even potent zijn wanneer ze in dezelfde dosering gegeven worden. Net als bij alle andere insuline kan de werkingsduur van insuline glargine beïnvloed worden door lichamelijke activiteit en andere variabelen.

In euglykemische clampstudies bij gezonde proefpersonen of bij patiënten met type-1-diabetes, trad de werking van subcutane insuline glargine langzamer in dan bij humane NPH-insuline; het werkingsprofiel was gelijkmatig en zonder pieken en de duur van het effect was verlengd.

De volgende grafiek geeft de resultaten weer van een onderzoek bij patiënten.

Figuur 1: Werkingsprofiel bij type 1 diabetes patiënten



* bepaald als hoeveelheid glucose geïnfundeerd om een constante plasmagluconespiegel te handhaven (gemiddelde waarden per uur)

De langere werkingsduur van subcutane insuline glargine staat in direct verband met de lagere absorptiesnelheid en maakt eenmaal daagse toediening mogelijk. De werkingsduur van insuline en insuline-analogen zoals insuline glargine kan in de tijd zowel van persoon tot persoon als bij dezelfde persoon aanzienlijk variëren.

In een klinisch onderzoek waren de symptomen van hypoglykemie of contraregulatorische hormoonresponsen gelijk na het intraveneus toedienen van insuline glargine en humane insuline zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met type 1 diabetes.

Klinische veiligheid en werkzaamheid

Bij klinisch onderzoek werden met dezelfde frequentie antistoffen waargenomen die kruisreacties veroorzaken met humane insuline en insuline glargine in zowel de met NPH-insuline als de met insuline glargine behandelde groepen.

De effecten van insuline glargine (eenmaal daags) op diabetes gerelateerde retinopathie zijn geëvalueerd in een open-label 5-jaars NPH gecontroleerde studie (NPH tweemaal daags) bij 1024 type-2-diabetespatiënten, waarbij de progressie van retinopathie van 3 of meer stappen op de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) schaal is onderzocht door middel van fundus fotografie. Wanneer insuline glargine werd vergeleken met NPH insuline, werd geen significant verschil waargenomen in de progressie van diabetes gerelateerde retinopathie.

De ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) studie was een multicentrisch, gerandomiseerd, 2x2 factorieel opgezet onderzoek bij 12.537 deelnemers met een hoog cardiovasculair (CV) risico met verstoorde nuchtere glucose (IFG) of een verminderde glucosetolerantie (IGT) (12% van de deelnemers) of type-2-diabetes mellitus behandeld met ≤ 1 oraal antidiabeticum (88% van de deelnemers). De deelnemers werden gerandomiseerd (1:1) om insuline glargine ($n = 6264$), getitreerd tot FPG ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), of een standaardbehandeling ($n = 6273$) te ontvangen.

De eerste co-primaire werkzaamheidsuitkomst was de tijd tot het eerste optreden van CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte, en de tweede co-primaire werkzaamheidsuitkomst was de tijd tot het eerste optreden van een van de eerste co-primaire voorvallen, of revascularisatieprocedure (coronair, carotis of perifeer), of hospitalisatie voor hartfalen.

Secundaire eindpunten omvatten sterfte door alle oorzaken en een samengestelde microvasculaire uitkomstmaat.

In vergelijking met standaardbehandeling veranderde insuline glargine het relatieve risico voor CV ziekte en CV sterfte niet. Er waren geen verschillen tussen insuline glargine en standaardbehandeling voor de twee co-primaire uitkomsten; voor geen enkele component van het eindpunt dat deze uitkomsten bevatte; voor sterfte door alle oorzaken of voor de samengestelde microvasculaire uitkomstmaat.

De gemiddelde dosis insuline glargine aan het eind van de studie was 0,42 E/kg. Bij start van de behandeling hadden de deelnemers een mediane HbA_{1c}-waarde van 6,4% en tijdens de behandeling varieerden de mediane HbA_{1c}-waarden tussen 5,9% en 6,4% in de insuline glarginegroep, en 6,2% tot 6,6% in de groep met standaardbehandeling gedurende de duur van follow-up. De ratio's ernstige hypoglykemie (getroffen deelnemers per 100 deelnemersjaren aan blootstelling) waren 1,05 voor insuline glargine en 0,30 voor de groep met standaardbehandeling. De ratio's bevestigde niet-ernstige hypoglykemie waren 7,71 voor insuline glargine en 2,44 voor de standaardbehandelinggroep. In de loop van deze 6 jaar durende studie ondervond 42% van de insuline glarginegroep geen enkele hypoglykemie.

Op het laatste behandelingsbezoek was er een gemiddelde toename van het lichaamsgewicht vanaf baseline van 1,4 kg in de insuline glarginegroep en een gemiddelde afname van 0,8 kg in de groep met standaardbehandeling.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie werden pediatrische patiënten (leeftijd variërend van 6 tot 15 jaar) met type-1-diabetes (n = 349) gedurende 28 weken behandeld met een basaalbolus insuline regime, waarbij gewone humane insuline werd toegediend vóór iedere maaltijd. Insuline glargine werd eenmaal daags toegediend rond bedtijd en humane NPH insuline werd een- of tweemaal daags toegediend. Er werden vergelijkbare effecten op glycohemoglobine en op de incidentie van symptomatische hypoglykemie waargenomen bij beide behandelingsgroepen. Echter, nuchtere plasmagluucose daalde vanaf baseline meer bij de insuline glargine groep dan bij de NPH-groep. Er was eveneens minder ernstige hypoglykemie in de insuline glargine-groep. Honderddrieënveertig patiënten die werden behandeld met insuline glargine in deze studie, zetten de behandeling met insuline glargine voort in een ongecontroleerde extensie studie met een gemiddelde follow-up duur van 2 jaar. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gezien tijdens deze voortgezette behandeling met insuline glargine.

Bij 26 jongere patiënten van 12 tot 18 jaar oud met type-1-diabetes werd ook een crossoverstudie uitgevoerd, waarbij insuline glargine plus lispro insuline werd vergeleken met NPH plus gewone humane insuline (iedere behandeling werd in willekeurige volgorde gedurende 16 weken toegediend). Net als in de hierboven beschreven studie bij kinderen was de afname vanaf baseline in nuchtere plasmagluucose groter in de insuline glarginegroep dan in de NPH-groep. HbA_{1c}-veranderingen vanaf baseline waren vergelijkbaar bij de twee behandelingsgroepen. Echter, de bloedglucosewaarden gedurende de nacht waren significant hoger in de insuline glargine/lispro-groep dan in de NPH/gewoon-groep met een gemiddeld dieptepunt van 5,4 mM versus 4,1 mM. In overeenkomst hiermee waren de incidenties van nachtelijke hypoglykemie 32% in de insuline glargine/lispro-groep versus 52% in de NPH/gewoon-groep.

Bij 125 kinderen van twee tot zes jaar oud met type-1-diabetes werd een 24 weken durende parallelgroepstudie uitgevoerd, waarbij insuline glargine eenmaal daags in de ochtend werd vergeleken met NPH-insuline eenmaal of tweemaal per dag als basale insuline. Beide groepen kregen bolusinsuline voor de maaltijden. Het primaire doel, namelijk het aantonen van non-inferioriteit van insuline glargine ten opzichte van NPH in alle gevallen van hypoglykemie, werd niet gehaald en er was een trend richting verhoogd optreden van hypoglykemie met insuline glargine [insuline glargine:NPH-ratio (95% BI) = 1,18 (0,97-1,44)].

Variabiliteit in glycohemoglobine en glucose was vergelijkbaar bij de twee behandelingsgroepen. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gezien tijdens deze studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde proefpersonen en diabetespatiënten wezen de insulineserumspiegels in vergelijking met die bij humane NPH-insuline op een langzamer en veel langduriger absorptie en toonden zij het ontbreken van een piek na een subcutane injectie met insuline glargine. De concentraties waren dus consistent met het tijdsprofiel van de farmacodynamische activiteit van insuline glargine. Figuur 1 hierboven laat de werkingsprofielen zien in de tijd van insuline glargine en NPH-insuline. Insuline glargine die eenmaal daags geïnjecteerd wordt, zal 2 tot 4 dagen na de eerste dosis een steady-state niveau bereiken.

Biotransformatie

Na subcutane injectie bij diabetespatiënten wordt insuline glargine snel gemetaboliseerd aan het carboxyl-einde van de bètaketen, waarbij twee actieve metabolieten M1 (21A-Gly-insuline) en M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline) worden gevormd. In plasma is de voornaamste circulerende verbinding de metaboliet M1. De blootstelling aan M1 neemt toe met de toegediende dosis insuline glargine.

De farmacokinetische en farmacodynamische bevindingen duiden erop dat het effect van de subcutane injectie met insuline glargine voornamelijk is gebaseerd op blootstelling aan M1. Insuline glargine en de metaboliet M2 waren bij de overgrote meerderheid van de proefpersonen niet detecteerbaar en als ze detecteerbaar waren, was hun concentratie onafhankelijk van de toegediende dosis insuline glargine.

Eliminatie

Wanneer het intraveneus gegeven werd, waren de eliminatiehalfwaardetijd van insuline glargine en humane insuline vergelijkbaar.

Speciale bevolkingsgroepen

Bij klinisch onderzoek gaven subgroepanalyses gebaseerd op leeftijd en geslacht geen aanwijzingen voor verschillen in veiligheid en werkzaamheid van met insuline glargine behandelde patiënten vergeleken met de totale onderzoekspopulatie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek bij kinderen van 2 jaar tot 6 jaar met type-1-diabetes is onderzocht in één klinische studie (zie rubriek 5.1). Plasmaspiegels van insuline glargine en de belangrijkste metabolieten M1 en M2 werden gemeten bij kinderen behandeld met insuline glargine; deze lieten patronen in plasmaconcentraties zien die vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen en geven geen bewijs voor accumulatie van insuline glargine of zijn metabolieten bij chronische toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zinkoxide
Metacresol
Glycerol
Zoutzuur (voor instelling van de pH)
Natriumhydroxide (voor instelling van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste gebruik

Het geneesmiddel kan maximaal 28 dagen bewaard worden bij een temperatuur beneden 30°C en niet bij een directe warmtebron of in direct licht. In gebruik zijnde pennen niet in de koelkast bewaren.

Na iedere injectie de dop op de pen doen ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór gebruik

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ABASAGLAR niet naast het vriesvak of vrieselementen bewaren.

Bewaar de voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Tijdens gebruik

Voor de bewaarcondities na het aanbreken van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

KwikPen

3 ml oplossing in een patroon (kleurloos type I-glas), met een zuiger (halobutyl rubber) en een stop (laminaat van polyisopreen en halobutyl rubber) met aluminium verzegeling.

De patroon is verzegeld in een wegwerp-peninjector.

Verpakkingen van 5 voorgevulde pennen en multiverpakkingen met 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen.

Tempo Pen

3 ml oplossing in een patroon (kleurloos type I-glas), met een zuiger (halobutyl rubber) en een stop (laminaat van polyisopreen en halobutyl rubber) met aluminium verzegeling.

De patroon is verzegeld in een wegwerp-peninjector. De Tempo Pen bevat een magneet (zie rubriek 4.4).

Verpakkingen van 5 voorgevulde pennen en multiverpakkingen met 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Naalden zijn niet bijgesloten in de verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ABASAGLAR mag niet worden gemengd met enige andere insuline of enig ander geneesmiddel en mag niet worden verdund. Mengen of verdunnen kan het tijd/werkingsprofiel veranderen en mengen kan precipitatie veroorzaken.

Controleer de patroon voor gebruik. Deze dient slechts gebruikt te worden als de oplossing helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en er waterig uitziet. Omdat ABASAGLAR een oplossing is, is het niet nodig het voor gebruik te resuspenderen.

ABASAGLAR mag niet worden gemengd met enige andere insuline en mag niet worden verdund. Mengen of verdunnen kan het tijd/werkingsprofiel veranderen en mengen kan precipitatie veroorzaken.

Lege pennen mogen niet opnieuw worden gevuld en moeten op de juiste manier worden weggegooid.

Om mogelijke overdracht van ziekten te voorkomen, mag iedere pen slechts door één patiënt worden gebruikt.

Het insuline-etiket dient altijd te worden gecontroleerd vóór elke injectie om medicatievergissingen tussen insuline glargine en andere insulines te voorkomen (zie rubriek 4.4).

De patiënt dient geadviseerd te worden om de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig te lezen voor gebruik van ABASAGLAR oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Tempo Pen

De Tempo Pen is ontworpen voor gebruik met de Tempo Smart Button. De Tempo Smart Button is een optioneel product dat kan worden aangebracht op de doseerknop van de Tempo Pen en de overdracht van informatie over de dosis Abasaglar van de Tempo Pen naar een compatible mobiele applicatie mogelijk maakt. De Tempo Pen injecteert insuline met of zonder aangebrachte Tempo Smart Button. Voor de overdracht van gegevens naar de mobiele applicatie, volg de instructies geleverd bij de Tempo Smart Button en de instructies voor de mobiele applicatie.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/944/007

EU/1/14/944/008

EU/1/14/944/012

EU/1/14/944/013

EU/1/14/944/014

EU/1/14/944/015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2014

Datum van laatste verlenging: 25 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 februari 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.