

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Semglee 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 3,64 mg).

Jeder Pen enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten.

* Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Pichia pastoris* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Semglee enthält Insulin glargin, ein Insulinanalogon mit einer lang anhaltenden Wirkdauer.

Es sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden.

Der Fertigpen gibt Insulin in Schritten von 1 Einheit bis zu einer maximalen Einzeldosis von 80 Einheiten ab.

Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung sollten individuell festgelegt werden. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann Semglee auch zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden.

Die Wirkstärke dieses Arzneimittels ist in Einheiten angegeben. Diese Einheiten beziehen sich ausschließlich auf Semglee und sind nicht identisch mit I.E. oder den Einheiten anderer Insulinanaloge (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion zu einer Abnahme des Insulinbedarfs führen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund des verminderten Insulinstoffwechsels verringert sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund der verringerten Glukoneogenese-Kapazität und des verminderten Insulinabbaus herabgesetzt sein.

Kinder und Jugendliche

• Jugendliche und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin glargin bei Jugendlichen und Kindern im

Alter von 2 Jahren und älter ist erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst werden.

• Kinder unter 2 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin glargin bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Umstellung von anderen Insulinen auf Semglee

Wird von einem Behandlungsschema mit einem intermediär oder lang wirksamen Insulin auf ein Schema mit Semglee umgestellt, kann eine Änderung der Dosis des Basalinsulins erforderlich werden sowie eine Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation (die Dosierung und Applikationszeitpunkte von zusätzlich verabreichten Normalinsulinen oder rasch wirksamen Insulinanaloge bzw. die Dosierung oraler Antidiabetika).

Umstellung von zweimal täglich verabreichtem NPH-Insulin auf Semglee

Um das Risiko nächtlicher und frühmorgendlicher Hypoglykämien zu verringern, sollten Patienten, die ihre Basalinsulinbehandlung von zweimal täglich verabreichtem NPH-Insulin auf einmal täglich verabreichtes Semglee umstellen, ihre tägliche Dosis Basalinsulin während der ersten Behandlungswochen um 20–30 % reduzieren.

Umstellung von Insulin glargin 300 Einheiten/ml auf Semglee

Semglee und Insulin glargin 300 Einheiten/ml sind nicht bioäquivalent und nicht direkt austauschbar. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, sollten Patienten, die ihre Basalinsulinbehandlung von einem Behandlungsschema mit einmal täglich Insulin glargin 300 Einheiten/ml auf ein Schema mit einmal täglich Semglee umstellen, ihre Dosis etwa um 20 % reduzieren.

In den ersten Wochen sollte diese Reduzierung, zumindest zum Teil, durch höhere Dosen des Mahlzeiteninsulins ausgeglichen werden, danach sollte das Behandlungsschema individuell angepasst werden.

Während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird eine engmaschige Stoffwechselüberwachung empfohlen.

Bei einer verbesserten Stoffwechsellaage und der daraus resultierenden Zunahme der Insulinempfindlichkeit kann eine weitere Dosisanpassung erforderlich werden. Eine Dosisanpassung kann auch dann notwendig werden, wenn sich zum Beispiel das Gewicht oder die Lebensweise des Patienten ändert, wenn eine Änderung der Tageszeit, zu der das Insulin verabreicht wird, vorgenommen wird oder wenn sich andere Umstände ergeben, die eine verstärkte Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämien bedingen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die aufgrund von Antikörperbildung gegen Humaninsulin hohe Insulindosen benötigen, kann es mit Semglee zu einer besseren Insulinwirkung kommen.

Art der Anwendung

Semglee wird subkutan verabreicht.

Semglee darf nicht intravenös verabreicht werden. Die verlängerte Wirkdauer von

Semglee hängt von dessen Injektion in subkutanen Gewebe ab. Die intravenöse Verabreichung der normalerweise subkutan applizierten Dosis könnte zu einer schweren Hypoglykämie führen.

Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede der Insulin- oder Glukosespiegel im Serum nach Injektion von Semglee in das Unterhautfettgewebe der Bauchwand, des Oberschenkels oder des Deltamuskels. Die Injektionsstellen müssen innerhalb des gewählten Injektionsbereichs vor jeder Injektion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4. und 4.8).

Semglee darf nicht mit einem anderen Insulin gemischt oder verdünnt werden. Mischen oder Verdünnen kann sein Zeit-Wirk-Profil verändern. Mischen kann zu Ausfällungen führen.

Semglee in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Anwendung des Fertigpens müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Warnhinweise

Semglee ist nicht das Insulin der Wahl für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose. In diesen Fällen wird stattdessen die intravenöse Gabe eines Normalinsulins empfohlen.

Bei ungenügender Blutzuckereinstellung oder Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien müssen die Einhaltung des verschriebenen Therapieschemas durch den Patienten, die Injektionsstellen und die korrekte Injektionstechnik sowie alle anderen relevanten Faktoren überprüft werden, bevor eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen wird.

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Insulinmarke (Hersteller), Insulintyp (Normal, NPH, zinkverzögert, lang wirksam usw.), Ursprung (tierisches Insulin, Humaninsulin oder Insulinanalogon) und/oder Herstellungsmethode kann eine Änderung der Dosierung erforderlich machen.

Hypoglykämie

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie hängt vom Wirkprofil der verwendeten Insuline ab und kann sich daher bei Umstellung des Behandlungsschemas ändern. Aufgrund der länger anhaltenden Basalinsulin-Versorgung mit Semglee können weniger Hypoglykämien in der Nacht auftreten, aber eventuell mehr Hypoglykämien am frühen Morgen.

Besondere Vorsicht sowie eine verstärkte Überwachung des Blutzuckers ist bei Patienten empfehlenswert, bei denen hypoglykämische Episoden von besonderer klinischer Bedeutung sein können, wie z. B. bei Patienten mit signifikanten Stenosen der Koronararterien oder der hirnversorgenden Blutgefäße (Risiko kardialer oder zerebraler Komplikationen bei Hypoglykämie) sowie bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist (Gefahr der vorübergehenden Erblindung infolge einer Hypoglykämie).

Den Patienten sollte bewusst gemacht werden, dass es Umstände gibt, bei denen die Warnsymptome einer Hypoglykämie vermindert sein können. Bei bestimmten Risikogruppen können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder abgeschwächt sein oder ganz fehlen. Dazu zählen Patienten,

- bei denen sich die Blutzuckereinstellung deutlich verbessert hat,
- bei denen sich eine Hypoglykämie langsam entwickelt,
- die älter sind,
- die von tierischem Insulin auf Humaninsulin umgestellt worden sind,
- bei denen eine autonome Neuropathie vorliegt,
- bei denen die Diabeteserkrankung schon lange besteht,
- die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden,
- die gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Solche Situationen können zu einer schweren Hypoglykämie führen (und möglicherweise zum Bewusstseinsverlust), bevor der Patient die hypoglykämische Stoffwechselentgleisung überhaupt bemerkt.

Die verlängerte Wirkung von subkutan verabreichtem Insulin glargin kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Wenn normale oder erniedrigte Werte für glykosyliertes Hämoglobin vorliegen, muss auch die Möglichkeit wiederholter unerkannter (insbesondere nächtlicher) Hypoglykämien in Betracht gezogen werden.

Das Einhalten des Dosierschemas und der Ernährungsempfehlungen, die korrekte Insulinverabreichung und das Erkennen von Symptomen einer Hypoglykämie durch den Patienten sind von zentraler Bedeutung, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken. Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämie neigen, führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Dazu zählen:

- ein Wechsel des Injektionsgebietes. Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und

einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden,

- eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit (z. B. wenn Stressfaktoren entfallen),
- eine ungewohnte, stärkere oder längere körperliche Anstrengung,
- interkurrierende Erkrankungen (z. B. Erbrechen, Durchfall),
- unzureichende Nahrungsaufnahme,
- ausgelassene Mahlzeiten,
- Alkoholkonsum,
- bestimmte unkomensierte Störungen des endokrinen Systems (z. B. Unterfunktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder Nebennierenrindeninsuffizienz),
- gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Interkurrente Erkrankungen

Interkurrente Erkrankungen erfordern eine verstärkte Stoffwechselüberwachung. In vielen Fällen sind Ketonbestimmungen im Urin angezeigt, und oft ist eine Anpassung der Insulindosis erforderlich. Der Insulinbedarf ist häufig erhöht. Patienten mit einem Typ-1-Diabetes müssen regelmäßig zumindest kleine Mengen Kohlenhydrate zu sich nehmen, auch wenn sie nicht oder nur wenig essen können, erbrechen o. Ä., und sie dürfen das Insulin nie ganz weglassen.

Insulin-Antikörper

Die Verabreichung von Insulin kann im Körper die Bildung von Insulin-Antikörpern auslösen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper die Anpassung der Insulindosis erforderlich machen, um eine Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien auszugleichen (siehe Abschnitt 5.1).

Handhabung des Fertigpens

Semglee in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Anwendung des Semglee-Fertigpens müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden. Der Semglee-Fertigpen muss, wie in diesen Hinweisen zur Handhabung beschrieben, angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Anwendungsfehler

Es wurde von Anwendungsfehlern berichtet, bei denen anstelle von Insulin glargin versehentlich andere Insuline, insbesondere kurz wirksame Insuline, verabreicht wurden. Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin glargin und anderen Insulinen zu vermeiden.

Kombination von Semglee mit Pioglitazon

Bei der Anwendung von Pioglitazon in Kombination mit Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dies muss berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Pioglitazon zusammen mit Insulin glargin erwogen wird. Patienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, müssen bezüglich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Im Falle einer Verschlechterung der kardialen Symptomatik muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Substanzen beeinflusst den Glukosestoffwechsel und kann eine Dosisanpassung von Insulin glargin erforderlich machen.

Zu den Substanzen, die eine Verstärkung der Blutzuckersenkung und eine Erhöhung der Anfälligkeit für Hypoglykämien verursachen können, gehören z. B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Disopyramid, Fibrat, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Zu den Substanzen, die den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen können, gehören z. B. Kortikosteroide, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazid, Östrogene und Progestagene, Phenothiazin-Abkömmlinge, Somatropin, Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormone, atypische Antipsychotika (z. B. Clozapin und Olanzapin) und Proteaseinhibitoren.

Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Pentamidin kann eine Hypoglykämie verursachen, gelegentlich mit nachfolgender Hypoglykämie.

Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Insulin glargin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere aus kontrollierten klinischen Studien vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten weder auf substanzspezifische schädliche Wirkungen von Insulin glargin auf die Schwangerschaft noch auf ein substanzspezifisches Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Insulin glargin

hin. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Insulin glargin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Für Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich, um unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperglykämie zu vermeiden. Der Insulinbedarf kann während des ersten Trimenons abfallen und steigt in der Regel während des zweiten und dritten Trimenons an. Unmittelbar nach der Entbindung fällt der Insulinbedarf rasch ab (erhöhtes Hypoglykämierisiko). Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels ist daher besonders wichtig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin glargin in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass oral aufgenommenes Insulin glargin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil Insulin glargin als Peptid im menschlichen Magen-Darm-Trakt zu Aminosäuren abgebaut wird. Bei stillenden Frauen kann eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährung notwendig sein.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z. B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim

Führen von Kraftfahrzeugen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Hypoglykämie (sehr häufig), im Allgemeinen die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie, kann auftreten, wenn die Insulindosis den Bedarf überschreitet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; sehr selten: $< 1/10\,000$; nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Schwere Hypoglykämien, insbesondere wenn sie wiederholt auftreten, können zu neurologischen Schäden führen. Anhaltende oder schwere Hypoglykämien können lebensbedrohlich sein.

Bei vielen Patienten gehen die Zeichen der adrenergen Gegenregulation denen der Neuroglukopenie voraus. Im Allgemeinen sind diese Gegenregulation und ihre Symptome umso ausgeprägter, je stärker und schneller der Blutzuckerspiegel fällt (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen vom Soforttyp auf Insulin sind selten. Solche Reaktionen auf Insulin (einschließlich Insulin glargin) oder einen der Hilfsstoffe können z. B. mit generalisierten Hautreaktionen, Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Schock einhergehen und lebensbedrohlich sein.

Augenerkrankungen

Eine deutliche Veränderung der Blutzuckereinstellung kann vorübergehende Sehstörungen verursachen, die durch eine vorübergehende Veränderung des Quellungszustandes und damit der Brechkraft der Augenlinse bedingt sind.

Eine über einen längeren Zeitraum verbesserte Blutzuckereinstellung mindert das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit abrupter Verbesserung des Blutzuckerspiegels kann jedoch zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie führen. Bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist, können schwere Hypoglykämie-Episoden zu vorübergehender Erblindung führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Durch einen regelmäßigen Wechsel der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereichs können diese Reaktionen reduziert oder verhindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle können sich in Form von Rötung, Schmerz, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung oder Entzündung äußern. Die meisten leichteren Reaktionen auf Insulin an der Injektionsstelle bilden sich in der Regel innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen zurück.

In seltenen Fällen kann Insulin eine Natriumretention und Ödeme verursachen, insbesondere wenn eine zuvor schlechte Stoffwech-

Systemorganklassen gemäß MedDRADatenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie					
Erkrankungen des Nervensystems					Geschmacksstörung	
Augenerkrankungen				Sehstörungen Retinopathie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Lipohypertrophie	Lipoatrophie			Kutane Amyloidose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Einstichstelle		Ödeme		

seleinstellung durch Intensivierung der Insulintherapie verbessert wird.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) ähnlich dem bei Erwachsenen.

Die nach Markteinführung eingegangenen Berichte über Nebenwirkungen betrafen bei Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) relativ häufiger Reaktionen an der Einstichstelle (Schmerz und lokale Reaktion an der Einstichstelle) und Hautreaktionen (Ausschlag, Urtikaria) als bei Erwachsenen.

Für Kinder unter 2 Jahren liegen keine Daten zur Sicherheit aus klinischen Prüfungen vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptomatik

Eine Überdosierung von Insulin kann zu einer schweren, unter Umständen lang anhaltenden und lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen.

Maßnahmen

Leichte hypoglykämische Episoden können in der Regel durch die orale Zufuhr von Kohlenhydraten ausgeglichen werden. Es kann aber auch eine Anpassung der Insulindosis, der Ess- oder Sportgewohnheiten erforderlich werden.

Schwerere Hypoglykämien mit diabetischem Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen können mit intramuskulären/subkutanen Glukagongaben oder intravenösen Gaben von konzentrierter Glukoselösung behandelt werden. Wiederholte Kohlenhydrataufnahme und eine Überwachung können erforderlich sein, da die Hypoglykämie nach scheinbarer klinischer Erholung wieder auftreten kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE04.

Semglee ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

Insulin glargin ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Im sauren pH-Bereich der Semglee-Injektionslösung (pH 4) ist es vollständig löslich. Nach der Injektion in das

Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung von Mikropräzipitaten führt, aus denen kontinuierlich geringe Mengen von Insulin glargin freigesetzt werden. Dies hat ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine lang anhaltende Wirkdauer zur Folge.

Insulin glargin wird in die zwei aktiven Metaboliten M1 und M2 (siehe Abschnitt 5.2) verstoffwechselt.

Insulinrezeptorbindung: *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Insulin glargin und seine Metaboliten M1 und M2 eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin.

IGF-1-Rezeptorbindung: Die Affinität von Insulin glargin zum Human-IGF-1-Rezeptor ist etwa 5- bis 8-fach größer als die von Humaninsulin (aber etwa 70- bis 80-fach geringer als die von IGF-1), wohingegen M1 und M2 mit etwas geringerer Affinität an den IGF-1-Rezeptor binden als Humaninsulin.

Die bei Typ-1-Diabetikern gefundene therapeutische Insulinkonzentration (Insulin glargin und seine Metaboliten) war deutlich geringer als die Menge, die für eine halbmaximale Besetzung des IGF-1-Rezeptors und die nachfolgend durch den Rezeptor initiierte Aktivierung des mitogen-proliferativen Signalwegs erforderlich wäre. Physiologische Konzentrationen an endogenem IGF-1 können den mitogen-proliferativen Signalweg aktivieren. Dagegen sind die unter der Insulintherapie, einschließlich unter der Therapie mit Insulin glargin, gefundenen therapeutischen Insulinkonzentrationen deutlich geringer als die pharmakologischen Konzentrationen, die für eine Aktivierung des IGF-1-Signalwegs erforderlich sind.

Die primäre Wirkung von Insulin, einschließlich Insulin glargin, ist die Regulation des Glukosestoffwechsels.

Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel durch eine Stimulierung der peripheren Glukoseaufnahme, insbesondere

re durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe, sowie durch eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse in den Fettzellen, hemmt die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese.

In klinischen pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass intravenös verabreichtes Insulin glargin und Humaninsulin die gleiche Wirkstärke besitzen, wenn sie in identischen Dosen verabreicht werden. Wie bei allen Insulinen kann der zeitliche Wirkverlauf von Insulin glargin durch körperliche Aktivität und andere Parameter beeinflusst werden.

In euglykämischen Clamp-Studien mit Probanden oder Typ-1-Diabetikern trat die Wirkung von subkutan verabreichtem Insulin glargin langsamer ein als bei humanem NPH-Insulin. Das Wirkprofil von Insulin glargin verlief gleichmäßig, ohne Spitzen, und seine Wirkdauer war lang anhaltend.

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse einer Untersuchung bei Patienten.

Siehe Abbildung 1

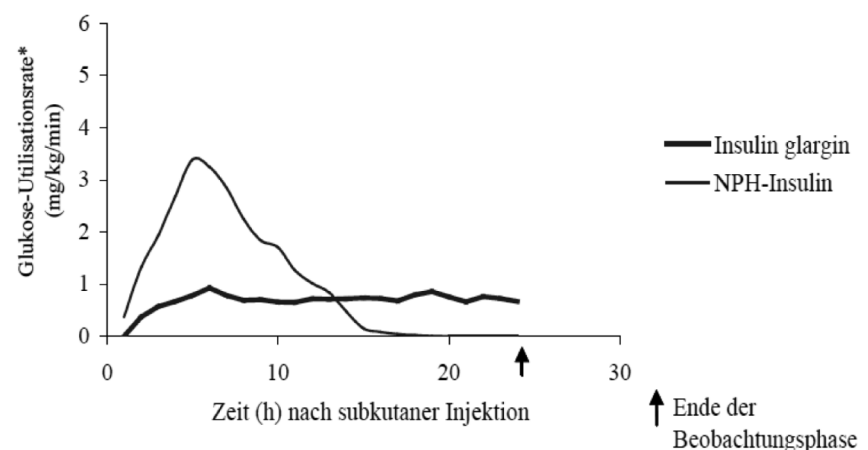
Die längere Wirkdauer von subkutanem Insulin glargin hängt direkt mit dessen verzögerter Resorption zusammen und spricht für eine einmal tägliche Verabreichung. Der Zeit-Wirkungs-Verlauf bei Insulin und Insulinanaloga wie Insulin glargin kann inter- und intra-individuell erheblich verschieden sein.

In einer klinischen Studie waren nach der intravenösen Verabreichung von Insulin glargin und Humaninsulin die Symptome einer Hypoglykämie bzw. die adrenerge Gegenreaktion sowohl bei gesunden Freiwilligen als auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ähnlich.

In klinischen Studien wurden mit Humaninsulin und Insulin glargin kreuzreagierende Antikörper mit der gleichen Häufigkeit in den NPH-Insulin- und den Insulin-glargin-Behandlungsgruppen beobachtet.

Abbildung 1

Wirkprofil bei Typ-1-Diabetikern



* ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte).

Der Einfluss von Insulin glargin (einmal täglich) auf eine diabetische Retinopathie wurde in einer offenen, fünfjährigen NPH-kontrollierten Studie (NPH zweimal täglich) an 1.024 Typ-2-Diabetikern untersucht, bei denen eine Verschlechterung ihrer Retinopathie um 3 oder mehr Stufen auf der Skala der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) mithilfe der Fundusfotografie bestimmt wurde. Es gab statistisch keinen Unterschied zwischen Insulin glargin und NPH-Insulin in Bezug auf eine Progression diabetischer Retinopathie.

Die ORIGIN-Studie (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) war eine multi-zentrische, randomisierte Studie mit einem 2 × 2-faktoriellen Design bei 12.537 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und gestörter Nüchtern glukose (impaired fasting glucose, IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) (12 % der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes mellitus, der mit ≤ 1 oralen Antidiabetikum behandelt wurde (88 % der Patienten). Die Studienteilnehmer wurden (1 : 1) randomisiert der Behandlung mit Insulin glargin (n = 6.264) oder Standardtherapie (n = 6.273) zugeteilt, wobei Insulin glargin auf einen Nüchternblutzuckerspiegel (fasting plasma glucose, FPG) von ≤ 95 mg/dl (5,3 mmol/l) titriert wurde.

Erster koprimärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Zweiter koprimärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der ersten koprimären Ereignisse oder bis zur Durchführung eines Revaskularisierungsverfahrens (des Herzens, der Karotis oder peripher) oder einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Die sekundären Endpunkte waren unter anderem Gesamt mortalität und ein kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt.

Durch Insulin glargin war im Vergleich zur Standardtherapie das relative Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder kardiovaskulären Tod nicht verändert. Es gab keine Unterschiede zwischen Insulin glargin und Standardtherapie bezüglich der beiden koprimären Endpunkte, der Einzelkomponenten dieser Endpunkte, der Gesamt mortalität oder bezüglich des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts.

Die durchschnittliche Insulin-glargin-Dosis betrug bei Studienende 0,42 E/kg. Bei Studienbeginn hatten die Teilnehmer einen medianen HbA1c-Wert von 6,4 %, die medianen HbA1c-Werte unter der Behandlung lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 5,9 und 6,4 % in der Insulin-glargin-Gruppe und zwischen 6,2 und 6,6 % in der Standardtherapie-Gruppe. Die Rate schwerer Hypoglykämien (betroffene Teilnehmer pro 100 Patientenjahre) betrug 1,05 in der Insulin-glargin-Gruppe und 0,30 in der Standardtherapie-Gruppe, die Rate von bestätigten nicht schweren Hypoglykämien betrug 7,71 in der Insulin-glargin-Gruppe und 2,44 in der Standardtherapie-Gruppe. Im Verlauf dieser 6-Jahres-Studie trat bei 42 % der Insulin-glargin-Patienten überhaupt keine Hypoglykämie auf.

In der Insulin-glargin-Gruppe kam es von Studienbeginn bis zum letzten Besuch unter der Studienmedikation zu einer mittleren Zunahme des Körpergewichts von 1,4 kg und in der Standardtherapie-Gruppe zu einer mittleren Abnahme von 0,8 kg.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden pädiatrische Patienten (6–15 Jahre alt) mit Typ-1-Diabetes (n = 349) 28 Wochen lang nach einem Basal-Bolus-Insulin-Regime mit normalem Humaninsulin vor jeder Mahlzeit behandelt. Zusätzlich wurde Insulin glargin einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht oder NPH-Humaninsulin ein- oder zweimal täglich. Beide Gruppen verhielten sich ähnlich in Bezug auf glykosyliertes Hämoglobin und das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, jedoch wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe.

In der Insulin-glargin-Gruppe traten weniger schwere Hypoglykämien auf. 143 der mit Insulin glargin behandelten Patienten dieser Studie führten die Behandlung mit Insulin glargin in einer nicht kontrollierten Fortsetzungsstudie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren weiter. Dabei wurden während dieser längeren Behandlungsdauer mit Insulin glargin keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise gefunden.

Es wurde auch eine Studie im Cross-Over-Design mit 26 jugendlichen Typ-1-Diabetikern im Alter von 12–18 Jahren durchgeführt zum Vergleich von Insulin glargin und Insulin lispro mit NPH- und normalem Humaninsulin (jede Behandlung wurde 16 Wochen lang durchgeführt, die Reihenfolge war zufällig). Wie in der weiter oben beschriebenen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. Die Änderungen des HbA1c-Wertes bezogen auf den Ausgangswert waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; die über Nacht gemessenen Blutzuckerwerte waren jedoch in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe signifikant höher als in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe, mit einem durchschnittlichen Tiefstwert von 5,4 mM gegen 4,1 mM. Entsprechend betrug die Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien 32 % in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe gegen 52 % in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe.

Eine 24-wöchige Parallelgruppenstudie wurde bei 125 Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus im Alter von 2 bis 6 Jahren durchgeführt. Es wurde die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin am Morgen mit der einmal oder zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin als Basalinsulin verglichen. Beide Gruppen erhielten vor den Mahlzeiten ein Bolus-Insulin.

Das primäre Ziel des Nachweises der Nicht-unterlegenheit von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bez. aller Hypoglykämien wurde nicht erreicht. Es gab tendenziell mehr Hypoglykämieereignisse unter Insulin glargin [Verhältnis der Ereignisraten Insulin glargin: NPH-Insulin (95 % CI) = 1,18 (0,97–1,44)].

Glykohämoglobin (HbA1c) und Blutzuckerschwankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es traten in dieser Studie keine neuen Fragen zur Sicherheit auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion von Insulin glargin wiesen die Insulinkonzentrationen im Serum bei Probanden und Diabetikern auf eine im Vergleich zu humanem NPH-Insulin langsamere und wesentlich länger anhaltende Resorption hin und zeigten einen gleichförmigen Wirkverlauf ohne Wirkgipfel. Die Konzentrationen stimmten demnach mit dem zeitlichen Verlauf der pharmakodynamischen Wirkung von Insulin glargin überein. Abbildung 1 zeigt die Wirkprofile von Insulin glargin und NPH-Insulin im zeitlichen Verlauf.

Bei einmal täglicher Injektion von Insulin glargin werden 2–4 Tage nach der ersten Gabe Steady-State-Spiegel erreicht. Bei intravenöser Verabreichung waren die Eliminationshalbwertszeiten von Insulin glargin und Humaninsulin vergleichbar.

Nach subkutaner Injektion von Semglee bei Diabetikern wird Insulin glargin rasch am Carboxy-Ende der Beta-Kette abgebaut, wodurch die zwei aktiven Metaboliten M1 (21A-Gly-Insulin) und M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-Insulin) entstehen. Im Plasma zirkuliert als Hauptbestandteil der Metabolit M1. Der M1-Spiegel steigt mit der verabreichten Dosis Insulin glargin.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zeigen, dass die Wirkung der subkutanen Injektion von Insulin glargin in erster Linie auf der M1-Exposition beruht. Insulin glargin und der Metabolit M2 waren bei der überwältigenden Mehrheit der Personen nicht nachweisbar, und wenn sie nachweisbar waren, dann waren ihre Konzentrationen unabhängig von der verabreichten Dosis Insulin glargin.

In klinischen Studien gaben Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht keinen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen mit Insulin glargin behandelten Patienten und der gesamten Studienpopulation.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit Typ-1-Diabetes mellitus wurde in einer klinischen Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Bei den mit Insulin glargin behandelten Kindern wurden Plasma-„Tal“-Spiegel von Insulin glargin und seinen Hauptmetaboliten M1 und M2 gemessen. Sie zeigten ähnliche Muster in der Plasmakonzentration wie bei Erwachsenen und es gab keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Insulin glargin oder seinen Metaboliten bei dauerhafter Verabreichung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinkchlorid
Metacresol (Ph. Eur.)
Glycerol
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach der ersten Verwendung des Pens

Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 25 °C und vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahrt werden. In Gebrauch befindliche Pens dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die Pen-Kappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Noch nicht verwendete Pens

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren oder in der Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements aufbewahren.
Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

In Gebrauch befindliche Pens

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einer Versiegelung mit laminierte Dichtscheibe aus Brombutyl- und Polyisopren gummi. Die Patrone ist fest eingeschlossen in einem Einweg-Fertigpen.

Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung.
Packungen mit 1, 3, 5, 10 Fertigpens sowie Mehrstückpackungen mit 10 (2 x 5) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor dem ersten Gebrauch muss der Pen 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Die Patrone vor Gebrauch genau prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und farblos ist, keine sichtbaren Partikel enthält und von wässriger Konsistenz ist. Da Semglee eine Lösung ist, ist ein Resuspendieren vor Gebrauch nicht erforderlich.

Semglee darf nicht mit einem anderen Insulin gemischt oder verdünnt werden. Mischen

oder Verdünnen kann sein Zeit-Wirk-Profil verändern. Mischen kann zu Ausfällungen führen.

Leere Pens dürfen nicht wieder verwendet werden und müssen vorschriftsgemäß entsorgt werden.

Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten darf jeder Pen nur von ausschließlich einem Patienten benutzt werden.

Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin glargin und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Semglee in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Vor der Anwendung des Semglee-Fertigpens müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden.

Folgende Nadelgrößen sind mit diesem Fertigpen kompatibel:

- 31G, 5 mm
- 32G, 4–6 mm
- 34G, 4 mm

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Kontakt in Deutschland für Fragen zum Präparat:
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt