

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia. Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni ml contiene 100 unità di insulina glargine\* (equivalenti a 3,64 mg). Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino Ogni flaconcino contiene 5 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 500 unità, o 10 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 1.000 unità. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia, Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita Ogni cartuccia o penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 unità. \*L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile. Soluzione limpida e incolore.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia Lantus contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata. Lantus deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno. Il regime posologico (dose e tempi della somministrazione) deve essere adattato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, Lantus può essere somministrato insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale. La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a Lantus e non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Popolazioni particolari Popolazione anziana (≥ 65 anni) Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina. Insufficienza renale In pazienti affetti da insufficienza renale la richiesta di insulina può diminuire a causa della ridotta eliminazione insulinica. Insufficienza epatica È possibile che in pazienti affetti da insufficienza epatica la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. Popolazione pediatrica • Adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età. L'efficacia e la sicurezza di Lantus sono state dimostrate in adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età. Lo schema terapeutico (dose e tempi di somministrazione) deve essere adattato individualmente. • Bambini di età inferiore ai 2 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di Lantus non sono state stabilite. Non sono disponibili dati. Passaggio da altre insuline a Lantus Quando si passa da un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata con un regime con Lantus, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale e deve essere adattato il trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi della somministrazione addizionale di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali antidiabetici orali). Passaggio da insulina NPH due volte al giorno a Lantus Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che cambieranno il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a Lantus una volta al giorno dovranno ridurre la loro dose giornaliera di insulina basale del 20-30% durante le prime settimane di trattamento. Passaggio da insulina glargine 300 unità/ml a Lantus Lantus e Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che cambieranno il loro regime insulinico basale da insulina glargine 300 unità/ml una volta al giorno a Lantus una volta al giorno, dovranno ridurre la dose approssimativamente del 20%. Durante le prime settimane la diminuzione dovrebbe, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere adeguato individualmente. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. Può verificarsi che in seguito al miglioramento del controllo metabolico e al conseguente aumento della sensibilità all'insulina sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose. L'aggiustamento della dose può essere necessario anche se, ad esempio, cambiano il peso del paziente o il suo stile di vita, l'ora della somministrazione o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o iperglicemia (vedere paragrafo 4.4). Durante le prime settimane la diminuzione dovrebbe, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere adeguato individualmente. I pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina se sottoposti alla terapia con Lantus.

Modo di somministrazione Lantus viene somministrato per via sottocutanea. Lantus non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di Lantus dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo.

La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia. Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di Lantus nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia. È necessario ruotare i siti di iniezione all'interno dell'area prescelta tra un'iniezione e la successiva per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Lantus non deve essere miscelato con nessun altro tipo di insulina o diluito. Miscelandolo o diluendolo si può modificarne il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino Per ulteriori dettagli sull'utilizzo, vedere paragrafo 6.6. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia Lantus 100 unità/ml in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino (vedere paragrafo 4.4). Per maggiori dettagli sull'utilizzo, vedere paragrafo 6.6. Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita Lantus 100 unità/ml in penna pre-riempita è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino (vedere paragrafo 4.4). Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Tracciabilità Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati. Lantus non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda invece l'insulina regolare somministrata per via endovenosa. Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono rivedere l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose. Il passaggio di un paziente ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di preparazione possono rendere necessario un aggiustamento della dose. Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici. Ipoipoglicemia La frequenza di eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e possono quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un maggiore apporto di insulina basale con Lantus, potrebbe verificarsi ipoglicemia con minor frequenza durante la notte ed una maggior frequenza di prima mattina. Si devono prendere precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia). I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi di allarme dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti: - con marcato miglioramento del controllo glicemico, - nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente, - anziani, - che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana, - con neuropatia autonoma, - con una lunga storia di diabete, - che soffrono di disturbi psichiatrici, - che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). Tali situazioni possono provocare ipoglicemia grave (e possibile perdita di coscienza) prima che il paziente ne sia consapevole. Gli effetti prolungati della somministrazione sottocutanea di insulina glargine possono ritardare la normalizzazione di una ipoglicemia. Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia. L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina e il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Tali fattori includono: - variazione dell'area di iniezione, - miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress), - esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato, - disturbi intercorrenti (ad esempio, vomito, diarrea), - assunzione inadeguata di cibo, - omissione di pasti, - consumo di alcool, - disturbi non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza corticosurrenale e dell'ipofisi anteriore), - trattamento concomitante con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). Malattie intercorrenti Le malattie intercorrenti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In alcuni casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni e spesso

è necessario aggiustare la dose di insulina. La domanda di insulina di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, se pure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai sospendere completamente la somministrazione di insulina.

**Anticorpi anti-insulina** La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 5.1).

**Penne da utilizzare con Lantus 100 unità/ml in cartucce** Lantus 100 unità/ml in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino. Le cartucce di Lantus devono essere utilizzate solo con le seguenti penne: - JuniorStar per la somministrazione di Lantus con incrementi di dose di 0,5 unità, - ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar e AllStar PRO, per la somministrazione di Lantus con incrementi di dose di 1 unità. Queste cartucce non devono essere utilizzate con nessun'altra penna ricaricabile poiché l'accuratezza del dosaggio è stata stabilita solo con le penne elencate. È possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese (vedere paragrafi 4.2 e 6.6).

**Manipolazione della penna preriempita SoloStar** Lantus SoloStar 100 unità/ml in penna pre-riempita è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino (vedere paragrafo 4.2). Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo. SoloStar deve essere utilizzata come raccomandato in queste Istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).

**Errori di somministrazione del medicinale** Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline rapide, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glargine. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glargine e altre insuline.

**Associazione di Lantus con pioglitazone** Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Lantus. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci.

**Eccipienti** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente "senza sodio".

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** La co-somministrazione di alcune sostanze influenza il metabolismo del glucosio e può richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine. Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati e antibiotici sulfonamidi. Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni e progestinici, derivati della fenotiazina, somatropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio, epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio, clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi. Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia. Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Gravidanza** Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 1000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcun specifico effetto avverso di insulina glargine sulla gravidanza né alcuna specifica malformazione o tossicità a carico del feto o del neonato. Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva. Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di Lantus, se clinicamente indicato. È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gravidico mantengano un controllo metabolico soddisfacente durante tutto il corso della gravidanza per prevenire esiti avversi associati ad iperglicemia. La richiesta di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, il fabbisogno di insulina diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale.

**Allattamento** Non è noto se insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato/bambino allattato dato che insulina glargine in quanto peptide è digerita nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano. Le donne che allattano al seno possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

**Fertilità** Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio, alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari). È opportuno consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad

evitare l'ipoglicemia mentre guidano, attenzione questa particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza L'ipoglicemia (molto comune), che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto a quella richiesta (vedere paragrafo 4.4). Tabella delle reazioni avverse Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ; non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia					
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia	
Patologie dell'occhio				Compromissione della visione Retinopatia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Lipoipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosi cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nel sito d'iniezione		Edema		

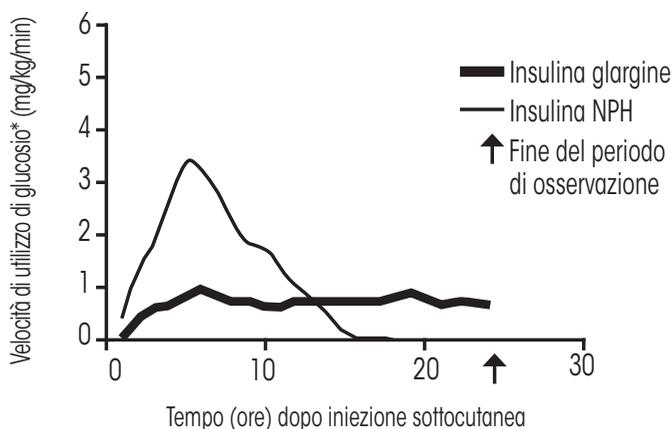
Descrizione di reazioni avverse selezionate *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni e i sintomi di ipoglicemia centrale sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi (vedere paragrafo 4.4). *Disturbi del sistema immunitario* Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (e all'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock, e possono rappresentare una minaccia per la vita. *Patologie dell'occhio* Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino. Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria. *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* Si può verificare una lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni (vedere paragrafo 4.4). *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione* Reazioni nel sito d'iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline nel sito d'iniezione di solito si risolvono nel giro di alcuni giorni o settimane. Raramente l'insulina può causare ritenzione sodica ed edema, particolarmente se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva. Popolazione pediatrica In generale il profilo di sicurezza in bambini e adolescenti (età  $\leq 18$  anni) è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del medicinale comprendono reazioni nel sito di iniezione (dolore nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione) e reazioni cutanee (rash, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età  $\leq 18$  anni) rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in bambini di età inferiore a 2 anni. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/

rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio Sintomi** Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia grave, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita. **Trattamento** Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico. Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici o disturbi neurologici possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati ad azione prolungata e tenere sotto osservazione il paziente poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta. Codice ATC: A10AE04. **Meccanismo d'azione** L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di Lantus. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata. L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2).

Legame ai recettori insulinici: studi in vitro indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore umano dell'insulina è simile a quella dell'insulina umana. Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana. La concentrazione totale di insulina (insulina glargine e i suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella che sarebbe richiesta per una occupazione del recettore IGF-1 tale da avere un effetto semimassimale e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte del recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con Lantus, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1. L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina e i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica. Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili. In studi con clamp euglicemico in soggetti sani o in pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'inizio dell'attività dell'insulina glargine somministrata per via sottocutanea era più lento di quello dell'insulina NPH umana; inoltre, il suo effetto era uniforme e senza alcun picco e la durata del suo effetto era prolungata. Il grafico seguente mostra i risultati ottenuti da uno studio su pazienti.

### PROFILO D'AZIONE IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 1



\*determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli di glucosio plasmatico (valori medi per ora).

La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine sottocutanea è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera. Il profilo temporale dell'azione dell'insulina

e dei suoi analoghi quali l'insulina glargine può variare in maniera considerevole in individui diversi o in uno stesso individuo. In uno studio clinico, i sintomi dell'ipoglicemia o le risposte all'ormone contro-regolatore sono risultati simili dopo somministrazione endovenosa di insulina glargine e insulina umana sia in volontari sani che in pazienti con diabete di tipo 1. Negli studi clinici, gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine. Gli effetti di insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con NPH (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1024 pazienti con diabete di tipo 2 in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala dell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state viste differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con insulina glargine rispetto a insulina NPH. Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) è uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV), con alterata glicemia a digiuno (IGF) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 trattato con  $\leq 1$  agente antidiabetico orale (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine (n=6264), titolata per raggiungere una glicemia a digiuno (FPG)  $\leq 95$  mg/dL (5,3 mM/L), o a terapia standard (n=6273). Il primo risultato co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale (IM), o ictus non fatale, e il secondo risultato co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi primari, o una procedura di rivascularizzazione (coronarica, carotidea o periferica), o una ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare. Insulina glargine non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non si sono evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due risultati co-primari, per ogni end point componente, ivi inclusi i suddetti risultati, per mortalità per tutte le cause, o per risultato composito microvascolare. La dose media di insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. All'ingresso nello studio, i soggetti avevano un valore mediano di HbA<sub>1c</sub> di 6,4% e valori mediani di HbA<sub>1c</sub> durante il trattamento compresi fra 5,9% e 6,4% nel gruppo insulina glargine, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo terapia standard durante tutto il periodo di follow-up. I tassi di ipoglicemia grave (soggetti interessati dall'evento per 100 anni di esposizione-soggetto) erano 1,05 nel gruppo insulina glargine e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non grave confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico. All'ultima visita durante il trattamento si è rilevato, rispetto al basale, un aumento medio del peso corporeo di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine e una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo terapia standard.

Popolazione pediatrica In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatriche (età da 6 a 15 anni) con diabete di tipo 1 (n=349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime basal-bolus di insulina in cui, prima di ogni pasto, veniva usata insulina umana regolare. Insulina glargine è stata somministrata una volta al giorno prima di andare a letto e l'insulina umana NPH è stata somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia la glicemia a digiuno è diminuita maggiormente rispetto al basale nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. 143 pazienti trattati con insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Non sono stati visti segnali di allerta riguardanti la sicurezza durante questo trattamento esteso con insulina glargine. È stato anche condotto uno studio crossover di confronto fra insulina glargine più insulina lispro verso NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) in 26 adolescenti con diabete di tipo 1 di età fra 12 e 18 anni. Come nello studio pediatrico descritto sopra, la riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata maggiore nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo insulina NPH. I cambiamenti di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glicemia registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine/lispro che nel gruppo NPH/insulina regolare, con un nadir medio di 5,4 mM rispetto a 4,1 mM. Corrispondentemente, l'incidenza di ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine / lispro rispetto al 52% nel gruppo NPH/insulina regolare. È stato condotto uno studio di 24 settimane, a gruppi paralleli, in 125 bambini con diabete mellito di tipo 1 di età compresa fra 2 e 6 anni, di confronto fra insulina glargine somministrata 1 volta al giorno al mattino verso NPH somministrata una o due volte al giorno come insulina basale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un bolo di insulina prima dei pasti. L'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di insulina glargine rispetto a NPH in tutte le ipoglicemie non è stato raggiunto e vi è stata una tendenza ad un aumento di eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto di frequenza insulina glargine: NPH (I.C. 95%) = 1,18 (0,97-1,44)]. L'emoglobina glicata e la variabilità della glicemia erano paragonabili nei due gruppi. In questo studio non sono stati osservati nuovi segnali relativi alla sicurezza.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e molto più prolungato e mostravano la mancanza di un picco dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto all'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi conformi al profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. Il grafico sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH. Insulina glargine somministrata per via iniettiva una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose. Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili. Dopo iniezione sottocutanea di Lantus in pazienti diabetici, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21<sup>A</sup>-Gly-insulina) e M2 (21<sup>A</sup>-Gly-des-30<sup>B</sup>-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di Lantus somministrata. I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di Lantus è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose di Lantus somministrata. Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età e al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con insulina glargine rispetto all'intera popolazione dello studio. Popolazione pediatrica La farmacocinetica in bambini di età compresa fra 2 e 6 anni con diabete mellito di tipo I è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Le concentrazioni plasmatiche minime di insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 sono state misurate in bambini trattati con insulina glargine e hanno mostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile agli adulti, senza evidenza di accumulo di insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati non clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Flaconcino da 5 ml, cartuccia, penna pre-riempita

SoloStar Zinco cloruro, metacresolo, glicerolo, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Flaoncino da 10 ml Zinco cloruro, metacresolo, glicerolo, acido cloridrico (per la regolazione del pH), polisorbato 20, sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità** Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaoncino È importante assicurarsi che le siringhe non contengano tracce di altre sostanze.

**6.3 Periodo di validità** Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaoncino Flaoncino da 5 ml: 2 anni. Flaoncino da 10 ml: 3 anni. Validità dopo il primo utilizzo del flaoncino Flaoncino da 5 ml Il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane ad una temperatura non superiore a 25°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta.

Conservare il flaoncino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Flaoncino da 10 ml Il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane ad una temperatura non superiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Conservare il flaoncino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Si consiglia di scrivere sull'etichetta la data in cui si usa il contenuto del flaoncino per la prima volta. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia, Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita 3 anni. Validità dopo il primo utilizzo della cartuccia Il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane ad una temperatura non superiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. La penna contenente una cartuccia non deve essere conservata in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Flaoncini integri, cartucce integre, penne SoloStar non in uso Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare o mettere a diretto contatto con il congelatore o con buste refrigeranti. Conservare il flaoncino, la cartuccia o la penna pre-riempita

SoloStar nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Flaoncini aperti, cartucce o penne SoloStar in uso Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaoncino Flaoncino da 5 ml Flaoncino in vetro incolore di tipo 1, con una capsula ghierata (alluminio), un tappo [gomma clorobutilica (tipo 1)] ed una capsula a strappo (polipropilene) contenente 5 ml di soluzione. Confezioni da 1, 2, 5 e 10 flaoncini. Flaoncino da 10 ml Flaoncino in vetro incolore di tipo 1, con una capsula ghierata (alluminio), con tappo (gomma tipo 1, laminato di poliisoprene e bromobutile) e con capsula a strappo (polipropilene) contenente 10 ml di soluzione. Confezioni da 1 flaoncino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia Cartuccia in vetro incolore di tipo 1, con uno stantuffo nero (gomma bromobutilica), con una capsula ghierata (alluminio), con tappo (gomma bromobutilica o gomma bromobutilica con lamina di poliisoprene) contenente 3 ml di soluzione.

Confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita Cartuccia in vetro incolore di tipo 1, con uno

stantuffo nero (gomma bromobutilica), con una capsula ghierata (alluminio), con tappo (gomma bromobutilica o gomma bromobutilica con lamina di poliisoprene) contenente 3 ml di soluzione. Confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita Cartuccia in vetro incolore di tipo 1, con uno

stantuffo nero (gomma bromobutilica), con una capsula ghierata (alluminio), con tappo (gomma bromobutilica o gomma bromobutilica con lamina di poliisoprene) contenente 3 ml di soluzione. La cartuccia è inserita in una penna usa e getta. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. Confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne pre-riempite SoloStar. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Controllare Lantus prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché Lantus è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso. Lantus non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione. Deve essere sempre controllata l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glargine e altre insuline (vedere paragrafo 4.4). Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia *Penna per insulina* Lantus 100 unità/ml in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino. Le cartucce di Lantus devono essere utilizzate solo in combinazione con le penne: ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar PRO o JuniorSTAR (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). È possibile che non tutte le penne siano commercializzate nel suo Paese. Le penne devono essere utilizzate seguendo le raccomandazioni delle informazioni che vengono fornite dal produttore del dispositivo. Le istruzioni del produttore per l'utilizzo della penna devono essere attentamente seguite per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione della iniezione di insulina. Se la penna per insulina è danneggiata o non funziona in modo appropriato (a causa di difetti meccanici) essa deve essere eliminata ed una nuova penna per insulina deve essere utilizzata. Cartuccia Prima di essere inserita nella penna, la cartuccia deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. Tutte le bolle d'aria devono essere rimosse dalla cartuccia prima dell'iniezione (vedere le istruzioni per l'uso della penna). Le cartucce vuote non devono essere nuovamente riempite. Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita Lantus SoloStar 100 unità/ml in penna pre-riempita è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate correttamente. Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente. Prima di usare SoloStar, leggere attentamente le istruzioni incluse nel foglio illustrativo.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/00/134/001-004. EU/1/00/134/005-007. EU/1/00/134/012. EU/1/00/134/013-017. EU/1/00/134/030-037

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 9 Giugno 2000 Data del rinnovo più recente: 17 Febbraio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Luglio 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

**Classe di rimborsabilità:** A/PHT

**Prezzo:**

- 100 unità/ml soluzione iniettabile in un flaconcino. 1 flaconcino: € 50,57
- Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia. 5 cartucce: € 75,86
- Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna preriempita. 5 penne preriempite: € 75,86

**Regime di dispensazione:** Ricetta ripetibile