

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung
in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung,
entsprechend 300 Einheiten.

*Insulin glargin wird mittels gentechnologi-
scher Methoden unter Verwendung von
Escherichia coli hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, 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

Lantus enthält Insulin glargin, ein Insulinana-
logon mit einer lang anhaltenden Wirkdauer.
Lantus sollte einmal täglich zu einer beliebigen
Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit,
verabreicht werden.

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

Die Wirkstärke dieses Arzneimittels ist in
Einheiten angegeben. Diese Einheiten be-
ziehen sich ausschließlich auf Lantus und
sind nicht identisch mit I.E. oder den Ein-
heiten anderer Insulinanaloga (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann eine fortschrei-
tende Verschlechterung der Nierenfunktion
zu einer Abnahme des Insulinbedarfs füh-
ren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-
funktion kann der Insulinbedarf aufgrund des
verminderten Insulinstoffwechsels verringert
sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber-
funktion kann der Insulinbedarf aufgrund
der verringerten Glukoneogenese-Kapazität
und des verminderten Insulinabbaus herab-
gesetzt sein.

Kinder und Jugendliche

- Jugendliche und Kinder im Alter von
2 Jahren und älter

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lantus
bei Jugendlichen und Kindern im Alter von
2 Jahren und älter ist erwiesen (siehe Ab-
schnitt 5.1). Das Dosierungsschema (Dosis
und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst
werden.

- Kinder unter 2 Jahren

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

Umstellung von anderen Insulinen auf Lantus

Wird von einem Behandlungsschema mit
einem intermediär oder lang wirksamen In-
sulin auf ein Schema mit Lantus umgestellt,
kann eine Änderung der Dosis des Ba-
salinsulins erforderlich werden sowie eine
Anpassung der antidiabetischen Begleitme-
dikation (die Dosierung und Applikations-
zeitpunkte von zusätzlich verabreichten Nor-
malinsulinen oder rasch wirksamen Insulin-
analoga bzw. die Dosierung oraler Antidia-
betika).

Umstellung von zweimal täglich verabreich- tem NPH-Insulin auf Lantus

Um das Risiko nächtlicher und frühmorg-
endlicher Hypoglykämien zu verringern,
sollten Patienten, die ihre Basalinsulinbe-
handlung von zweimal täglich verabreichtem
NPH-Insulin auf einmal täglich verabreichtes
Lantus umstellen, ihre tägliche Dosis Ba-
salinsulin während der ersten Behandlungs-
wochen um 20–30 % reduzieren.

Umstellung von Insulin glargin 300 Einhei- ten/ml auf Lantus

Lantus und Toujeo (Insulin glargin 300 Ein-
heiten/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 Lantus um-
stellen, ihre Dosis etwa um 20 % reduzie-
ren.

In den ersten Wochen sollte diese Reduzie-
rung, zumindest zum Teil, durch höhere
Dosen des Mahlzeiteninsulins ausgeglichen
werden, danach sollte das Behandlungs-
schema individuell angepasst werden.

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

Bei einer verbesserten Stoffwechsella-
ge und der daraus resultierenden Zunahme
der Insulinempfindlichkeit kann eine weitere
Dosisanpassung erforderlich werden. Eine
Dosisanpassung kann auch dann notwen-
dig werden, wenn sich zum Beispiel das
Gewicht oder die Lebensweise des Patien-
ten ändert, wenn eine Änderung der Tages-
zeit, zu der das Insulin verabreicht wird,
vorgenommen wird oder wenn sich andere
Umstände ergeben, die eine verstärkte Nei-
gung zu Hypo- oder Hyperglykämien bedin-
gen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die aufgrund von Antikörper-
bildung gegen Humaninsulin hohe Insulin-
dosen benötigen, kann es mit Lantus zu
einer besseren Insulinwirkung kommen.

Art der Anwendung

Lantus wird subkutan verabreicht.

Lantus darf nicht intravenös verabreicht wer-
den. Die verlängerte Wirkdauer von Lantus
hängt von dessen Injektion in subkutanen
Gewebe ab. Die intravenöse Verabreichung
der normalerweise subkutan applizierten

Dosis könnte zu einer schweren Hypoglyk-
ämie führen.

Es gibt keine klinisch relevanten Unterschie-
de der Insulin- oder Glukosespiegel im
Serum nach Injektion von Lantus in das
Unterhautfettgewebe der Bauchwand, des
Oberschenkels oder des Deltamuskels. Die
Injektionsstellen müssen innerhalb des ge-
wählten Injektionsbereichs vor jeder Injek-
tion gewechselt werden.

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

Weitere Hinweise zur Handhabung, 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 Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lantus ist nicht das Insulin der Wahl für die
Behandlung der diabetischen Ketoazidose.
In diesen Fällen wird stattdessen die intra-
venöse Gabe eines Normalinsulins empfoh-
len.

Bei ungenügender Blutzuckereinstellung
oder Neigung zu Hyper- oder Hypoglyk-
ämien müssen die Einhaltung des verschrie-
benen Therapieschemas durch den Patien-
ten, die Injektionsstellen und die korrekte
Injektionstechnik sowie alle anderen re-
levanten Faktoren überprüft werden, bevor
eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen
wird.

Die Umstellung eines Patienten auf einen
anderen Insulintyp oder eine andere Insulin-
marke muss unter strenger ärztlicher Über-
wachung erfolgen. Jede Änderung hinsicht-
lich Stärke, Insulinmarke (Hersteller), Insulin-
typ (Normal, NPH, zinkverzögert, lang wirk-
sam usw.), Ursprung (tierisches Insulin, Hu-
maninsulin oder Insulinanalogon) und/oder
Herstellungsmethode kann eine Änderung
der Dosierung erforderlich machen.

Hypoglykämie

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Hypo-
glykämie hängt vom Wirkprofil der verwen-
deten Insuline ab und kann sich daher bei
Umstellung des Behandlungsschemas än-
dern. Aufgrund der länger anhaltenden Ba-
salinsulin-Versorgung mit Lantus können
weniger Hypoglykämien in der Nacht auf-
treten, aber eventuell mehr Hypoglykämien
am frühen Morgen.

Besondere Vorsicht sowie eine verstärkte
Überwachung des Blutzuckers ist bei Pa-
tienten empfehlenswert, bei denen hypo-
glykämische Episoden von besonderer kli-
nischer Bedeutung sein können, wie z.B. bei
Patienten mit signifikanten Stenosen der
Koronararterien oder der hirnersorgenden
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 Stoffwechselerkrankung 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, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Dazu zählen:

- ein Wechsel des Injektionsgebietes,
- 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 unkompenzierte 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).

Für Lantus-Patronen geeignete Pens

Die Lantus-Patronen dürfen nur mit den folgenden Pens verwendet werden:

- JuniorStar, der Lantus in Einzeldosis-schritten von 0,5 Einheiten abgibt.
- OptiPen, KlikStar, TactiPen, Autopen 24 und AllStar, die Lantus in Einzeldosis-schritten von 1 Einheit abgeben.

Da die Dosiergenauigkeit nur mit den genannten Pens ermittelt wurde, dürfen diese Patronen nicht mit anderen wiederverwendbaren Pens angewendet werden. Es werden möglicherweise nicht alle der genannten Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

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 Lantus 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 Lantus 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 (23 mg) Natrium 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, Fibrate, 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, Somatotropin, 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 Hyperglykämie.

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 Auswirkungen 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.

Lantus 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.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie				
Erkrankungen des Nervensystems					Geschmacksstörung
Augenerkrankungen				Sehstörungen Retinopathie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Lipohypertrophie	Lipoatrophie		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen					Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Einstichstelle		Ödeme	

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: $< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle oben.

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 Unterhautzellgewebes

An der Injektionsstelle kann es zu einer Lipodystrophie kommen, die die Insulinresorption im betroffenen Bereich verzögert. Ein ständiger Wechsel der Einstichstelle im gegebenen Injektionsbereich kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder zu vermeiden.

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 Stoffwechseleinstellung 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 unerwünschte Ereignisse 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

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 Glukose-Lösung 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: A10A E04.

Wirkmechanismus

Insulin glargin ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Im sauren pH-Bereich der Lantus-Injektionslösung (pH 4) ist es vollständig löslich. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung von Mikroprecipiten 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.

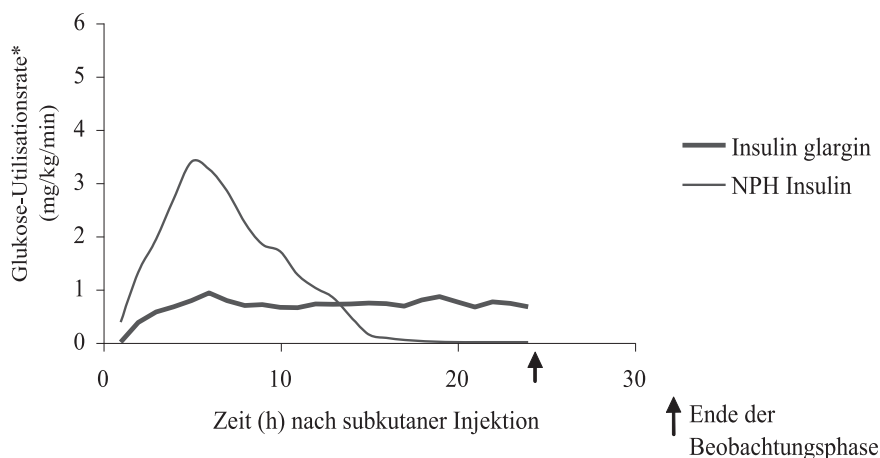
Insulinrezeptorbindung: In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Insulin glargin und seine Metaboliten M1 und M2 eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin.

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 Lantus, gefundenen therapeutischen Insulinkonzentrationen deutlich

Abbildung 1

Wirkprofil bei Typ-1-Diabetikern



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

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 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.

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 intraindividuell 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 Freiwilli-

gen 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.

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 multizentrische, randomisierte Studie mit einem 2 x 2-faktoriellen Design bei 12.537 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und gestörter Nüchternglukose (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 Revaskularisie-

rungsverfahrens (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 koprimary 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 HbA_{1c}-Wert von 6,4%, die medianen HbA_{1c}-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 erhielten sich ähnlich in Bezug auf glykosyliertes Hämoglobin und das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, jedoch wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte 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 HbA_{1c}-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 (HbA_{1c}) 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 Lantus bei Diabetikern wird Insulin glargin rasch am Carboxy-Ende der Beta-Kette abgebaut, wodurch die zwei aktiven Metaboliten M1 (21^A-Gly-Insulin) und M2 (21^A-Gly-des-30^B-Thr-Insulin) entstehen. Im Plasma zirkuliert als Hauptbestandteil der Metabolit M1. Der M1-Spiegel steigt mit der verabreichten Lantus-Dosis. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zeigen, dass die Wirkung der subkutanen Injektion von

Lantus 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 Lantus-Dosis.

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 Potenzial 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. Bei Verwendung von Injektionsspritzen ist darauf zu achten, dass diese keine Spuren anderer Substanzen enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach der ersten Verwendung der Patrone

Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 30°C und vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahrt werden. Den Pen mit eingelegter Patrone nicht im Kühlschrank aufbewahren.

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

Nicht angebrochene Patronen
Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Nicht einfrieren oder in der Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements aufbewahren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwendete Patronen

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, schwarz) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit eingesetzter Dichtscheibe (Brombutyl- oder Polyisopren-Brombutylgummi), die 3 ml Lösung enthält.

Packungen mit 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 und 10 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Insulinpen

Die Lantus-Patronen sind nur in Verbindung mit den folgenden Pens anzuwenden: OptiPen, KlikStar, Autopen 24, TactiPen, AllStar oder JuniorStar (siehe Abschnitt 4.4). Es werden möglicherweise nicht alle dieser Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers angewendet werden.

Die in der Bedienungsanleitung des Pens gegebenen Anweisungen zum Einlegen der Patrone, Befestigen der Nadel und Verabreichen der Insulininjektion müssen gewissenhaft befolgt werden.

Wenn der Insulinpen beschädigt ist oder (aufgrund eines mechanischen Defekts) nicht richtig funktioniert, muss er entsorgt und ein neuer Insulinpen verwendet werden.

Bei einer Funktionsstörung des Pens (siehe Bedienungsanleitung des Pens) kann die Lösung auch aus der Patrone in eine Spritze aufgezogen (nur Spritzen verwenden, die sich für die Insulinkonzentration 100 Einheiten/ml eignen) und injiziert werden.

Patrone

Vor dem Einsetzen in den Pen muss die Patrone 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 Lantus eine Lösung ist, ist ein Resuspendieren vor Gebrauch nicht erforderlich.

Luftblasen in der Patrone sind vor der Injektion zu entfernen (siehe Bedienungsanleitung des Pens). Leere Patronen dürfen nicht wieder aufgefüllt 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).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/134/005-007
EU/1/00/134/013-017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. Juni 2000
Datum der letzten Verlängerung:
17. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: +49 (0)1 80 2 22 20 10*

Telefax: +49 (0)1 80 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Saturn Tower
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).