BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon
Lantus SoloStar 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 5 ml oplossing voor injectie, gelijk aan 500 eenheden, of 10 ml oplossing voor injectie, gelijk aan 1000 eenheden.

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon, Lantus SoloStar 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke patroon of pen bevat 3 ml oplossing voor injectie, gelijk aan 300 eenheden.

*Insuline glargine wordt bereid door middel van recombinant-DNA-technologie in *Escherichia coli*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Lantus bevat insuline glargine, een insuline-analoog, en heeft een verlengde werkingsduur. Lantus dient eenmaal daags op elk tijdstip maar steeds op hetzelfde tijdstip toegediend te worden.

Het doseringsschema (dosis en tijdstip) dient individueel te worden aangepast. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 kan Lantus ook samen met andere orale actieve antidiabetica gegeven worden.
De sterkte van dit preparaat wordt aangegeven in eenheden. Deze eenheden zijn exclusief voor Lantus en zijn niet gelijk aan IE of de eenheden die gebruikt worden om de sterkte van andere insuline-analogen aan te geven (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen
Ouderen (≥ 65 jaar oud)
Bij ouderen kan een progressieve verslechtering van de nierfunctie leiden tot een gestage vermindering van de insulinebehoefte.

Nierfunctiestoornissen
Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie kan de behoefte aan insuline verminderd zijn als gevolg van het verminderde insulinemetabolisme.

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

Pediatrische patiënten

- Adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar

De veiligheid en effectiviteit van Lantus zijn vastgesteld bij adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). De dosering en tijd van toedienen moeten individueel vastgesteld worden.

- Kinderen jonger dan 2 jaar

De werkzaamheid en veiligheid van Lantus is niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 2 jaar.
Geen gegevens beschikbaar.

Omzetten van andere insuline op Lantus
Indien omgezet wordt van een behandelschema met een middellang of lang werkend insuline naar een schema met Lantus, kan een verandering van de dosis van de basale bolus insuline gewenst zijn en is het mogelijk dat de bijkomende bloedglucoseverlagende behandeling bijgesteld dient te worden (dosering en tijdstip van toedienen van de aanvullende kortwerkende insuline of snelwerkende insuline-analogen of de dosering van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen).

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

Omzetten van insuline glargine 300 eenheden/ml op Lantus
Lantus en Toujeo (insuline glargine 300 eenheden/ml) zijn niet bio-equivalent en daarom niet onderling uitwisselbaar. Om het risico op hypoglykemie te verminderen, dienen patiënten die binnen hun behandelschema met basale insuline omgezet worden van eenmaal daags insuline glargine 300 units/ml naar eenmaal daags Lantus, hun dagelijkse dosis insuline ongeveer met 20 % te verlagen.

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

Goede controle van de stofwisseling wordt aanbevolen tijdens de omzetting en in de eerste weken daarna.

Bij een verbeterde controle van de stofwisseling en een daarmee samenhangende vergrote insulinegevoeligheid is het mogelijk dat een verdere aanpassing van het doseringsschema noodzakelijk is. Het aanpassen van de dosis kan bijvoorbeeld ook nodig zijn wanneer er veranderingen zijn in het gewicht van de patiënt in de levensstijl, verandering van het tijdstip van insuline doseren of wanneer andere omstandigheden zich voordoen waardoor de gevoeligheid voor hypo- of hyperglykemie groter is (zie rubriek 4.4).

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

Wijze van toediening
Lantus wordt subcutaan toegediend.

Lantus mag niet intraveneus worden toegediend. Om de verlengde werkingsduur te bewerkstelligen moet Lantus in subcutaan weefsel worden geïnjecteerd. Het intraveneus toedienen van de gebruikelijke subcutane dosis kan resulteren in ernstige hypoglykemie.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in serum insuline of glucosespiegels na toediening van Lantus in de abdominale, deltoideus of dij-streek. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

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

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
Zie voor verdere gegevens hierover rubriek 6.6.

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon
Lantus 100 eenheden/ml in een patroon is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare insulinepen. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt (zie rubriek 4.4.).
Voor meer informatie over de toediening, zie rubriek 6.6.

Lantus SoloStar 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Lantus SoloStar 100 eenheden/ml in een voorgevulde pen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit nodig is, moet een injectieflacon worden gebruikt (zie rubriek 4.4).
Voor gebruik van de SoloStar moet de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig gelezen worden (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Lantus wordt niet aanbevolen voor de behandeling van diabetische keto-acidose. In plaats daarvan wordt in dergelijke gevallen een intraveneus toegediende standaard insuline aanbevolen.

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

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

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

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

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

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

- bij wie de glucosehuishouding aanzienlijk verbeterd is,
- bij wie een hypoglykemie zich geleidelijk ontwikkelt,

- die ouder dan 65 zijn,
- na het overgaan van dierlijke insuline naar humane insuline,
- bij wie een autonome neuropathie aanwezig is,
- met een lange geschiedenis van diabetes,
- die lijden aan een psychiatrische ziekte,
- die gelijktijdig een behandeling ondergaan met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

- verandering van injectiegebied,
- verhoogde insulinegevoeligheid (bijvoorbeeld door het wegvallen van stressfactoren),
- ongebruikelijke, verhoogde of langdurige lichamelijke activiteit,
- bijkomende ziekten (bijvoorbeeld overgeven, diarree),
- onjuiste voedselinname,
- overgeslagen maaltijden,
- alcoholgebruik,
- bepaalde niet-gecompenseerde endocriene afwijkingen (bijvoorbeeld hypothyreoïdie en adenohypofysaire- of bijnierschorsinsufficiëntie),
- bijkomende behandeling met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

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

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

Pennen die gebruikt moeten worden met Lantus 100 eenheden/ml in patronen
Lantus 100 eenheden/ml in een patroon is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare insulinepen. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. De Lantus patronen dienen alleen gebruikt te worden met de volgende pennen:

- JuniorSTAR, die Lantus levert in stappen van 0,5 eenheid.
- ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar en AllStar PRO, die allemaal Lantus leveren in stappen van 1 eenheid.

Deze patronen mogen niet gebruikt worden met enig andere herbruikbare insulinepen, omdat de doseringsnauwkeurigheid alleen met de genoemde pennen is vastgesteld. Niet al deze pennen hoeven in uw land in de handel te zijn (zie rubrieken 4.2 en 6.6).

Gebruik van de SoloStar voorgevulde pen
Lantus SoloStar 100 eenheden/ml in een voorgevulde pen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt (zie rubriek 4.2). Voor gebruik van de SoloStar moet de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig gelezen worden. SoloStar dient te worden gebruikt zoals beschreven in deze gebruiksaanwijzing (zie rubriek 6.6).

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

Combinatie van Lantus met pioglitazon
Gevallen van hartfalen zijn gemeld wanneer pioglitazon is gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op de ontwikkeling van hartfalen. Dit moet in overweging worden genomen indien behandeling met de combinatie van pioglitazon en Lantus wordt overwogen. Indien deze combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten te worden geobserveerd op signalen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Gebruik van pioglitazon dient te worden gestaakt bij verslechtering van cardiale symptomen.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dit betekent in essentie “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen versterken en de gevoeligheid voor hypoglykemie kunnen vergroten zijn onder andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, angiotensin converting enzyme (ACE)-remmers, disopyramide, fibraten, fluoxetine, mono-amine-oxidase (MAO)-remmers, pentoxifylline, propoxyfeen, salicylaten en antibiotica van het sulfonamide-type.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn voor insuline glargine geen klinische gegevens voorhanden uit gecontroleerde klinische studies over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat insuline glargine geen specifieke ongewenste effecten op de zwangerschap heeft en niet specifiek misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit.
Het gebruik van Lantus tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch nodig is.

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

Borstvoeding
Het is niet bekend of insuline glargine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De verwachting is dat ingenomen insuline glargine geen metabole effecten heeft op de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling, omdat de peptide insuline glargine in het humane maagdarmkanaal wordt verteerd tot aminozuren.
Het is mogelijk dat bij vrouwen die borstvoeding geven aanpassing van de insulinedosering en het dieet nodig zijn.

Vruchtbaarheid
Dierstudies laten geen directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zien.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingentabel
De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinisch onderzoek waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen (zeer vaak: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100, < 1/10; soms: ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000; zeer zelden: < 1/10.000); niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Immuunsysteem-aandoeningen				allergische reacties		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	hypoglykemie					
Zenuwstelsel-aandoeningen					dysgeusie	
Oogaandoeningen				verslechter-de visus retinopathie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		lipohypertrofie	lipoatrofie			Huidamyloïdose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		reacties op de injectieplaats		oedeem		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Ernstige hypoglykemische aanvallen kunnen, vooral wanneer deze recidiverend zijn, leiden tot neurologische schade. Langdurige of ernstige hypoglykemische episodes kunnen levensbedreigend zijn.

Bij veel patiënten worden de voortekenen en symptomen van neuroglycopenie voorafgegaan door tekenen van adrenerge contraregulatie. In het algemeen geldt dat hoe groter en sneller de daling van bloedglucose is, des te meer uitgesproken is het fenomeen van contraregulatie en de symptomen ervan (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend, ATC-code: A10AE04.

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

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

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

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

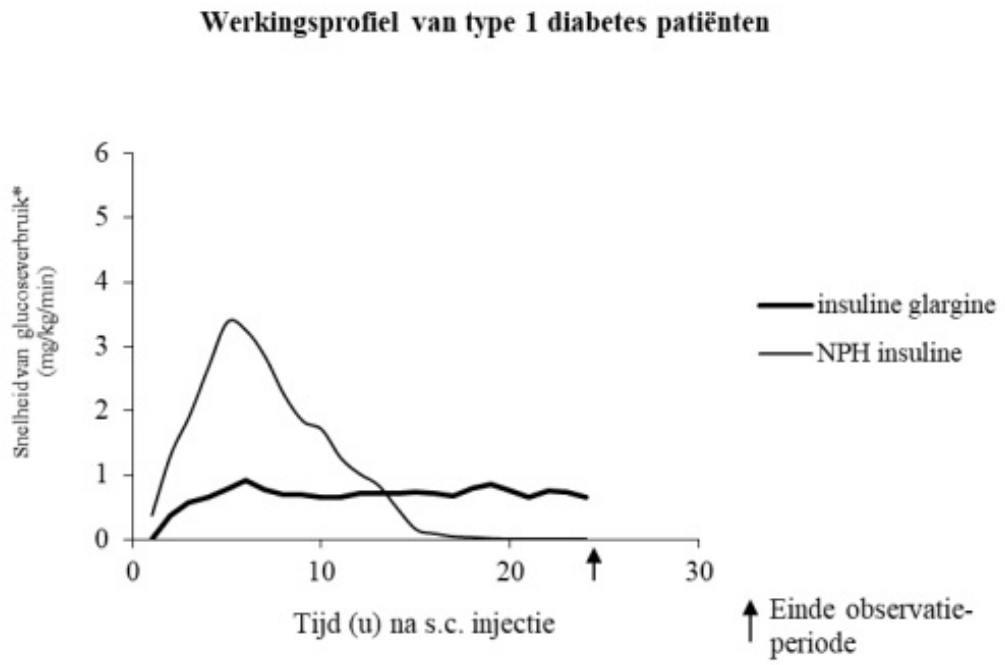
De totale therapeutische insulineconcentratie (insuline glargine en haar metabolieten) die bij patiënten met diabetes type 2 werd vastgesteld, was duidelijk lager dan de benodigde concentratie voor een halfmaximale bezetting van de IGF-1-receptor en de daaropvolgende activatie van de door de IGF-1-receptor geïnitieerde mitogeen-proliferatieve route. Fysiologische concentraties van endogeen IGF-1 kunnen de mitogene-proliferatieve route activeren; de therapeutische concentraties die bij insulinetherapie (waaronder behandeling met Lantus) worden vastgesteld, zijn echter aanzienlijk lager dan de farmacologische concentraties die nodig zijn om de IGF-1-route te activeren.

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

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

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

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



* bepaald als hoeveelheid glucose-infusie om een constante bloedglucosespiegel te handhaven (gemiddelde waarden per uur)

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

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

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

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

De ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) studie was een multicentrisch, gerandomiseerd, 2x2 factorieel design onderzoek bij 12.537 deelnemers met een hoog cardiovasculair (CV) risico met verstoorde nuchtere glucose (IFG) of een verminderde glucosetolerantie (IGT) (12% van deelnemers) of type 2 diabetes mellitus behandeld met ≤ 1 oraal antidiabeticum (88% van de deelnemers). De deelnemers werden gerandomiseerd (1:1) om insuline glargine (n = 6264), getitreerd tot FPG ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), of een standaardbehandeling (n = 6273) te ontvangen.
De eerste co-primaire werkzaamheidsuitkomst was de tijd tot het eerste optreden van CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte, en de tweede co-primaire werkzaamheidsuitkomst was de tijd tot het eerste optreden van een van de eerste co-primaire voorvallen, of revascularisatieprocedure (coronair, carotis of perifeer), of hospitalisatie voor hartfalen.

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

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

De gemiddelde dosis insuline glargine aan het eind van de studie was 0,42 E/kg. Bij start van de behandeling hadden de deelnemers een mediane HbA1c-waarde van 6,4% en tijdens de behandeling varieerden de mediane HbA1c-waarden tussen 5,9% en 6,4% in de insuline glarginegroep, en 6,2% tot 6,6% in de groep met standaardbehandeling gedurende de duur van follow-up.
De ratio's ernstige hypoglykemie (getroffen deelnemers per 100 deelnemersjaren aan blootstelling) waren 1,05 voor insuline glargine en 0,30 voor de groep met standaardbehandeling. De ratio's bevestigde niet-ernstige hypoglykemie waren 7,71 voor insuline glargine en 2,44 voor de standaardbehandelinggroep. In de loop van deze 6 jaar durende studie ondervond 42% van de insuline glarginegroep geen enkele hypoglykemie.

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

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

Bij 26 adolescente patiënten van 12 tot 18 jaar oud met type 1 diabetes werd een crossover studie uitgevoerd, waarbij insuline glargine plus lispro

insuline werd vergeleken met NPH plus normale humane insuline (iedere behandeling werd in willekeurige volgorde gedurende 16 weken toegediend). Net als in de hierboven beschreven studie bij kinderen was de afname vanaf baseline in nuchtere plasmaglucose groter in de insuline glargine groep dan in de NPH groep. HbA1c veranderingen vanaf baseline waren vergelijkbaar bij de twee behandelingsgroepen. Echter, de bloedglucosewaarden gedurende de nacht waren significant hoger in de insuline glargine/lispro groep dan in de NPH/gewoon groep met een gemiddeld dieptepunt van 5.4 mM versus 4.1 mM. In overeenkomst hiermee waren de incidenties van nachtelijke hypoglykemie 32% in de insuline glargine/lispro groep versus 52% in de NPH/gewoon groep.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In gezonde proefpersonen en diabetespatiënten wezen de insulineserumspiegels in vergelijking met die bij humane NPH-insuline op een langzamer en langduriger absorptie en toonden zij het ontbreken van een piek na een subcutane injectie met insuline glargine. De concentraties waren dus consistent met het tijdsprofiel van de farmacodynamische activiteit van insuline glargine. De grafiek hierboven laat de werkingsprofielen zien in de tijd van insuline glargine en NPH-insuline.

Insuline glargine welke eenmaal daags geïnjecteerd wordt, zal 2 tot 4 dagen na de eerste dosis een steady-state niveau bereiken.

Wanneer het intraveneus gegeven wordt, zijn de eliminatiehalfwaardetijd van insuline glargine en humane insuline vergelijkbaar.

Na subcutane injectie van Lantus bij diabetespatiënten wordt insuline glargine snel gemetaboliseerd aan het carboxyl-einde van de bètaketen, waarbij twee actieve metabolieten M1 (21A-Gly-insuline) en M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline) worden gevormd. In plasma is de voornaamste circulerende verbinding de metaboliet M1. De blootstelling aan M1 neemt toe met de toegediende dosis Lantus. De farmacokinetische en farmacodynamische bevindingen duiden erop dat het effect van de subcutane injectie met Lantus voornamelijk is gebaseerd op blootstelling aan M1. Insuline glargine en de metaboliet M2 waren bij de overgrote meerderheid van de proefpersonen niet detecteerbaar en als ze detecteerbaar waren, was hun concentratie onafhankelijk van de toegediende dosis Lantus.

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

5 ml injectieflacon, patroon, SoloStar voorgevulde pen
Zinkchloride
Metacresol
Glycerol
Zoutzuur (voor pH instelling)
Natriumhydroxide (voor pH instelling)
Water voor injectie

10 ml injectieflacon
Zinkchloride
Metacresol
Glycerol
Zoutzuur (voor pH instelling)
Polysorbaat 20
Natriumhydroxide (voor pH instelling)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met enig ander geneesmiddel.

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
Het is belangrijk ervoor te zorgen dat injectiespuiten geen sporen bevatten van andere stoffen.

6.3 Houdbaarheid

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
5 ml injectieflacon
2 jaar.

10 ml injectieflacon
3 jaar.

Houdbaarheid aangebroken injectieflacons
5 ml injectieflacon
Het geneesmiddel kan maximaal 4 weken bewaard worden bij een temperatuur beneden 25°C en niet bij een directe warmtebron of in direct licht.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10 ml injectieflacon
Het geneesmiddel kan maximaal 4 weken bewaard worden bij een temperatuur beneden 30°C en niet bij een directe warmtebron of in direct licht.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Aangeraden wordt de datum van eerste gebruik van de injectieflacon op het etiket te noteren.

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon, Lantus SoloStar 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
3 jaar.

Houdbaarheid aangebroken patroon of pen
Het geneesmiddel kan maximaal 4 weken bewaard worden bij een temperatuur beneden 30°C en niet bij een directe warmtebron of in direct licht.
De pen met patroon of de aangebroken pennen niet in de koelkast bewaren.
Na iedere injectie de dop op de pen doen ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Onaangebroken injectieflacons, onaangebroken patronen, SoloStar pennen niet in gebruik
Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren. Zorg dat Lantus niet in rechtstreeks contact komt met het vriesvak of met ingevroren producten.
Bewaar de injectieflacon, patroon of SoloStar voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Aangebroken injectieflacons, patronen of SoloStar pennen in gebruik
Voor de bewaarcondities na het aanbreken van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
5 ml injectieflacon
5 ml oplossing in een injectieflacon (type I, kleurloos glas), met felscapsule (aluminium), stopper (chlorobutyl rubber (type1)) en met afscheurdeksel (polypropyleen).
Er zijn verpakkingen van 1, 2, 5 en 10 injectieflacons verkrijgbaar.

10 ml injectieflacon
10 ml oplossing in een injectieflacon (type I, kleurloos glas), met felscapsule (aluminium), stopper (type 1, gelaagd met polyisopreen en bromobutyl rubber) en met afscheurdeksel (polypropyleen).
Er zijn uitsluitend verpakkingen van 1 injectieflacon verkrijgbaar.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon
3 ml oplossing in patroon (type I, kleurloos glas), met zwarte zuiger (bromobutyl rubber), felscapsule (aluminium) en stopper (bromobutyl of een laminaat van polyisopreen en bromobutyl rubber).
Er zijn verpakkingen van 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 en 10 patronen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Lantus SoloStar 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
3 ml oplossing in patroon (type I, kleurloos glas), met zwarte zuiger (bromobutyl rubber), felscapsule (aluminium) en stopper (bromobutyl of een laminaat van polyisopreen en bromobutyl rubber).
De patroon is verzegeld in een wegwerppen. Naalden zijn niet bijgesloten in de verpakking.
Er zijn verpakkingen van 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 en 10 SoloStar voorgevulde pennen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Controleer Lantus voor gebruik. Deze dient slechts gebruikt te worden als de oplossing helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterig uitziet. Omdat Lantus een oplossing is, is het niet nodig het voor gebruik te resuspenderen.
Lantus mag niet worden gemengd met enig ander insuline of worden verdund. Mengen of verdunnen kan het tijd/werkingsprofiel veranderen en mengen kan precipitatie veroorzaken.
Het insuline-etiket dient altijd te worden gecontroleerd vóór elke injectie om medicatievergissingen tussen insuline glargine en andere insulines te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Lantus 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon
Insulinepen
Lantus 100 eenheden/ml in een patroon is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare insulinepen. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. De Lantus patronen dienen alleen te worden gebruikt met de pennen: ClikSTAR, Autopen 24, Tactipen, AllStar, AllStar PRO of JuniorSTAR (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Niet al deze pennen hoeven in uw land in de handel te zijn.
De pen dient te worden gebruikt zoals beschreven in de informatie verstrekt door de fabrikant van de pen.
De door de fabrikant bij de pen geleverde instructies moeten zorgvuldig worden opgevolgd bij het plaatsen van de patroon, het bevestigen van de naald en het toedienen van de insuline-injectie.
Indien de pen beschadigd is of niet goed werkt (door mechanische defecten), mag deze niet meer worden gebruikt en moet een nieuwe pen worden gebruikt.

Patroon
Voordat de patroon in de pen gebracht wordt, moet deze 1 à 2 uur bij kamertemperatuur worden bewaard. Luchtbelletjes dienen voorafgaand aan de injectie uit de patroon verwijderd te worden (zie de instructies voor het gebruik van de pen). Lege patronen kunnen niet opnieuw gevuld worden.

Lantus SoloStar 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Lantus SoloStar 100 eenheden/ml in een voorgevulde pen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Voor het eerste gebruik moet de pen 1 à 2 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.
Lege pennen mogen nooit worden hergebruikt en dienen op de juiste manier te worden weggegooid.
Om mogelijke overdracht van ziekten te voorkomen, mag iedere pen slechts door één patiënt worden gebruikt.
Voor gebruik van de voorgevulde pen moet de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig gelezen worden.

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 juni 2000
Datum van laatste hernieuwing: 17 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/03/2026

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