

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

### 1. NAZIV LIJEKA

Semglee

Inzulin glargin

100 jedinica/ml

otopina za injekciju u napunjenom penu

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 100 jedinica inzulina glargina\* (što odgovara 3,64 mg). Jedan pen sadrži 3 ml otopine za injekciju, što odgovara 300 jedinica.

\* Inzulin glargin proizveden je tehnologijom rekombinantne DNK na metilotrofnom kvascu *Pichia pastoris*. Za listu pomoćnih supstanci vidjeti sekciju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenom penu. Bistra, bezbojna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Semglee sadrži inzulin glargin, koji je inzulinski analog s produženim djelovanjem. Semglee se primjenjuje jednom dnevno u bilo koje doba dana, ali svaki dan u isto doba.

Režim doziranja (dozu i vrijeme primjene) potrebno je individualno prilagoditi. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, Semglee se može primjenjivati zajedno s oralnim antidijabeticima.

Jačina ovoga lijeka izražena je u jedinicama. Ove se jedinice odnose isključivo na Semglee te nisu istovjetne s internacionalnim jedinicama (IU) ili jedinicama koje se koriste za izražavanje jačine drugih inzulinskih analoga (vidjeti sekciju 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe ( $\geq 65$  godina starosti)

U starijih osoba progresivno pogoršanje bubrežne funkcije može dovesti do postupnog i ravnomjernog smanjenja potrebe za inzulinom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog usporenog metabolizma inzulina.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog smanjenog kapaciteta glukoneogeneze te usporenog metabolizma inzulina.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2024.**

## Pedijatrijska populacija

- Adolescenti i djeca u dobi od 2 ili više godina

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Semglee ustanovljene su u adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina (vidjeti sekciju 5.1). Režim doziranja (dozu i vrijeme primjene) potrebno je prilagoditi individualno.

- Djeca mlađa od 2 godine

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Semglee nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Prelazak sa drugih inzulina na Semglee

Kad se prelazi s liječenja inzulinom srednje dugog ili dugog djelovanja na liječenje lijekom Semglee, možda će biti potrebno prilagoditi dozu bazalnog inzulina i drugih antidijabetika pri istovremenoj primjeni (dozu i vrijeme primjene dodatnih običnih inzulina ili brzodjelujućih inzulinskih analoga, odnosno dozu oralnih antidijabetika).

## Prelazak s primjene NPH inzulina dvaput dnevno na Semglee

Kako bi se umanjio rizik od noćne i ranojutarnje hipoglikemije, bolesnici koji prelaze s primjene bazalnog NPH inzulina dvaput na dan na Semglee jedanput na dan moraju u prvim sedmicama liječenja smanjiti dozu bazalnog inzulina za 20 - 30 %.

## Prelazak s inzulina glargina jačine 300 jedinica/ml na Semglee

Semglee i inzulini glargin 300 jedinica/ml nisu bioekvivalentni i nisu izravno međusobno zamjenjivi. Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, bolesnici koji mijenjaju svoj režim uzimanja bazalnog inzulina s uzimanja inzulina glargina 300 jedinica/ml jednom dnevno na režim uzimanja lijeka Semglee jednom dnevno, trebaju smanjiti svoju dozu za približno 20 %.

U prvim sedmicama liječenja to smanjenje mora se barem djelomično nadoknaditi povećanjem doze inzulina u vrijeme obroka, a nakon tog početnoga razdoblja doziranje je potrebno individualno prilagoditi. Tokom prelaska i u prvim sedmicama nakon toga preporučuje se česta kontrola metabolizma.

Zbog poboljšane metaboličke regulacije i posljedičnog povećanja inzulinske osjetljivosti možda će biti potrebna daljnja prilagodba režima doziranja. Dozu će možda trebati prilagoditi i ako npr. dođe do promjena tjelesne težine ili životnih navika bolesnika, ako se promijeni vrijeme primjene doze inzulina ili nastupe druge okolnosti zbog kojih se povećava sklonost hipoglikemiji odnosno hiperglikemiji (vidjeti sekciju 4.4).

Bolesnici koji zbog postojanja antitijela na ljudski inzulini uzimaju visoke doze inzulina mogu imati bolji terapijski odgovor na Semglee.

## Način primjene

Semglee se primjenjuje supkutano.

Semglee se ne smije primjenjivati intravenski. Produženo djelovanje lijeka Semglee zavisi o injiciranju u supkutano tkivo. Intravenska primjena uobičajene supkutane doze može izazvati tešku hipoglikemiju. Nema klinički značajne razlike u koncentracijama inzulina niti glukoze u serumu nakon primjene lijeka Semglee u abdomen, deltoidni mišić ili bedro. Mjesto injiciranja mora se promijeniti kod svake injekcije unutar preporučenog područja davanja, kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Semglee se ne smije miješati s drugim inzulinama niti razrjeđivati. Miješanjem ili razrjeđivanjem može se promijeniti trajanje i način djelovanja lijeka, a miješanje može uzrokovati precipitaciju.

Semglee u napunjenom peni prikladan je isključivo za supkutano injiciranje. Ako je nužna primjena pomoću štrcaljke, potrebno je koristiti bočicu (vidjeti dio 4.4).

Prije upotrebe napunjenog pena moraju se pažljivo pročitati uputstva za upotrebu koje su sastavni dio

Uputstva za pacijenta (vidjeti sekciju 6.6).

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji od ekscipijenasa navedenih u sekciji 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Semglee nije odgovarajući inzulin za liječenje dijabetičke ketoacidoze. U takvim se slučajevima preporučuje intravenska primjena običnog inzulina.

U slučaju nedovoljne kontrole glukoze ili sklonosti hiperglikemiji odnosno hipoglikemiji, prije razmatranja prilagodbe doze mora se procijeniti pridržava li se bolesnik propisanog režima doziranja i mjesta injiciranja, pravilne tehnike injiciranja te sve ostale važne faktore.

Prebacivanje bolesnika na drugu vrstu inzulina ili inzulin drugog proizvođača treba provesti pod strogim ljekarskim nadzorom. Promjene u jačini, nazivu inzulina (proizvođač), vrsti (obični, NPH, lente, dugodjelujući itd.), porijeklu (životinjski, ljudski, analog ljudskog inzulina) i/ili načinu proizvodnje mogu rezultirati potrebom promjene doziranja.

#### Hipoglikemija

Vrijeme nastupa hipoglikemije zavisi od načina djelovanja inzulina koji se primjenjuju te se iz tog razloga može promijeniti s promjenom režima liječenja. Zbog ravnomjernije opskrbe bazalnim inzulinom kod primjene lijeka Semglee, može se očekivati manje noćnih te više ranojutarnjih epizoda hipoglikemije. Poseban oprez i pojačana kontrola glukoze u krvi preporučuju se u bolesnika u kojih epizode hipoglikemije mogu biti klinički posebno važne, poput bolesnika sa značajnom stenozom koronarnih arterija ili krvnih žila koje opskrbljuju mozak (rizik od srčanih ili cerebralnih komplikacija hipoglikemije) te bolesnika s proliferativnom retinopatijom, naročito ako nije liječena fotokoagulacijom (rizik od prolazne amauroze uslijed hipoglikemije).

Bolesnici bi trebali biti svjesni okolnosti u kojima su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi. Upozoravajući simptomi hipoglikemije u određenim se rizičnim grupama mogu promijeniti, biti manje izraženi ili izostati. One obuhvaćaju bolesnike:

- u kojih je regulacija glikemije izrazito poboljšana,
- u kojih se hipoglikemija razvija postupno,
- starije životne dobi,
- koji su prešli sa životinjskog inzulina na ljudski inzulin,
- u kojih je prisutna autonomna neuropatija,
- koji već dugo boluju od šećerne bolesti,
- koji pate od neke psihijatrijske bolesti,
- koji se istovremeno liječe određenim drugim lijekovima (vidjeti sekciju 4.5).

Takve okolnosti mogu dovesti do teške hipoglikemije (i mogućeg gubitka svijesti) prije nego što bolesnik postane svjestan nastanka hipoglikemije.

Produženo djelovanje supkutano primijenjenog inzulina glargina može odgoditi oporavak od hipoglikemije.

Ako se uoče normalne ili snižene vrijednosti glikiranog hemoglobina, mora se uzeti u obzir mogućnost pojave rekurentnih, neprepoznatih (posebice noćnih) epizoda hipoglikemije.

Za smanjenje rizika od hipoglikemije neophodno je da se bolesnik pridržava režima doziranja i prehrane, da pravilno primjenjuje inzulin te da prepoznaje simptome hipoglikemije. Faktori koji povećavaju sklonost hipoglikemiji traže posebno strog nadzor te prema potrebi i prilagodbu doze. Oni obuhvaćaju:

- promjenu područja injiciranja. Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na područjima na

kojima su se javile te reakcije moguć je potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije

nakon primjene injekcija inzulina. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije i primjena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja preporučuje se praćenje nivoa glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika,

- poboljšanu osjetljivost na inzulin (npr. uklanjanjem faktora stresa),
- povećanu ili dugotrajnu tjelesnu aktivnost na koju bolesnik nije navikao,
- interkurentnu bolest (npr. povraćanje, proljev),
- nedovoljan unos hrane,
- propuštanje obroka,
- konzumaciju alkohola,
- neke nekompensirane endokrine poremećaje (npr. kod hipotireoze i insuficijencije adenohipofize ili kore nadbubrežne žlijezde),
- istovremeno liječenje određenim drugim lijekovima (vidjeti sekciju 4.5).

#### Interkurentna bolest

Kod interkurentne bolesti potreban je pojačan nadzor metabolizma. U mnogim slučajevima indicirane su provjere urina na ketone, a često je potrebno prilagoditi dozu inzulina. Potreba za inzulinom često je povećana. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1 moraju nastaviti redovito uzimati barem male količine ugljikohidrata, čak i kad nisu u stanju jesti ili jedu vrlo malo, ili kad povraćaju i sl., a nikada ne smiju sasvim izostaviti inzulin.

#### Inzulinska antitijela

Primjena inzulina može uzrokovati stvaranje antitijela na inzulin. U rijetkim slučajevima, prisustvo tih antitijela na inzulin može uvjetovati prilagodbu doze inzulina kako bi se umanjila sklonost hiperglikemiji odnosno hipoglikemiji (vidjeti sekciju 5.1).

#### Penovi za upotrebu

Semglee u napunjenom penu prikladan je isključivo za supkutano injiciranje. Ako je nužna primjena pomoću štrcaljke, potrebno je koristiti bočicu (vidjeti dio 4.2).

Prije upotrebe pena Semglee moraju se pažljivo pročitati upute za upotrebu koje su sastavni dio Uputstva za pacijenta.

Pen Semglee mora se upotrebljavati u skladu s preporukama u tim uputama za upotrebu (vidjeti sekciju

6.6).

#### Medicinske greške

Prijavljene su medicinske greške kada su umjesto inzulina glargina slučajno primijenjeni drugi inzulini, posebno kratkodjelujući inzulini. Prije svake injekcije uvijek se mora provjeriti naljepnica na inzulinu kako ne bi došlo do medicinskih grešaka zbog zamjene inzulina glargina i drugih inzulina.

#### Kombinacija lijeka Semglee i pioglitazona

Zabilježeni su slučajevi zatajivanja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinom, posebno u bolesnika koji su imali rizične faktore za razvoj zatajivanja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i lijeka Semglee. U slučaju primjene ove kombinacije, potrebno je nadzirati bolesnike i pratiti pojavu znakova i simptoma zatajivanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom mora se prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Brojne tvari utječu na metabolizam glukoze i mogu zahtijevati prilagodbu doze inzulina glargina. Supstance koje mogu pojačati efekat na snižavanje nivoa glukoze u krvi i povećati sklonost hipoglikemiji obuhvaćaju oralne antidijabetike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), dizopiramid, fibrate, fluoksetin, inhibitore monoaminooksidaze, pentoksifilin, propoksifen, salicilate i sulfonamidske antibiotike.

Supstance koje mogu smanjiti efekat na snižavanje nivoa glukoze u krvi obuhvaćaju kortikosteroide, danazol, diazoksid, diuretike, glukagon, izoniazid, estrogene i progestagene, derivate fenotiazina, somatropin, simpatomimetičke lijekove (npr. epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), hormone štitnjače, atipične antipsihotike (npr. klopazin i olanzapin) te inhibitore proteaze.

Beta blokatori, klonidin, soli litija odnosno alkohol mogu pojačati ili oslabiti efekat inzulina na snižavanje nivoa glukoze u krvi. Pentamidin može uzrokovati hipoglikemiju, nakon koje ponekad može uslijediti hiperglikemija.

Osim toga, pod utjecajem simpatolitika, poput beta blokatora, klonidina, gvanetidina i rezerpina, mogu oslabjeti ili potpuno izostati znakovi adrenergičke proturegulacije.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema kliničkih podataka o trudnicama izloženima inzulinu glarginu u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 iznesenih trudnoća) izloženim inzulinu glarginu nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da inzulin glargin ne pokazuje specifične štetne učinke na trudnoću te da ne uzrokuje specifične malformacije niti fetoneonatalnu toksičnost. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost.

Može se razmotriti primjena lijeka Semglee tijekom trudnoće, ako je to klinički opravdano.

Vrlo je bitno da bolesnice s postojećim ili gestacijskim dijabetesom održavaju dobru metaboličku kontrolu tokom trudnoće, kako bi se spriječili štetni ishodi povezani s hiperglikemijom. Potrebe za inzulinom mogu se smanjiti tijekom prvog tromjesečja, a u pravilu se povećavaju u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Neposredno nakon poroda naglo pada potreba za inzulinom (povećan rizik od hipoglikemije). Vrlo je važno pomno kontrolisati nivo glukoze.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se inzulin glargin u majčino mlijeko. Ne očekuje se metabolički učinak progutanog inzulina glargina u dojene novorođenčadi/dojenčadi jer se inzulin glargin, s obzirom da je peptid, u ljudskom probavnom sustavu probavlja u aminokiseline. Dojiljama će možda biti potrebno prilagoditi dozu inzulina i prehranu.

##### Plodnost

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na direktne štetne efekte na plodnost.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcije može biti umanjena zbog hipoglikemije ili hiperglikemije ili, npr., zbog oštećenja vida. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su takve sposobnosti posebno važne (npr., vožnja ili rad na mašinama).

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tokom vožnje. To je posebno važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s čestim epizodama hipoglikemije. Treba razmotriti je li preporučljivo u takvim okolnostima upravljati vozilom ili raditi na mašinama.

#### 4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2024.**

Hipoglikemija (vrlo često), općenito najčešći neželjeni efekt inzulinske terapije, može se razviti ako je inzulinska doza previsoka u odnosu na potrebe (vidjeti sekciju 4.4).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće nuspojave povezane s primjenom lijeka zabilježene u kliničkim ispitivanjima prikazane su prema klasifikaciji organskih sistema i u padajućem nizu prema učestalosti (vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/100$  i  $< 1/1000$  i  $< 1/10000$  i  $< 1/100000$ ); nepoznato

1/10; manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/10000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ); nepoznato

(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema				alergijske reakcije		
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija					
Poremećaji živčanog sistema					disgeuzija	
Poremećaji oka				poremećaj vida  retinopatija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		lipohipertrofija	lipoatrofija			kožna amiloidoza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		reakcije na mjestu injiciranja		edem		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Teški napadi hipoglikemije, posebno ako se ponavljaju, mogu uzrokovati neurološka oštećenja. Epizode produženih ili teških hipoglikemija mogu biti opasne po život.

U mnogih bolesnika znakovima i simptomima neuroglikopenije prethode znakovi adrenergičke proturegulacije. Općenito, što je veći i brži pad nivoa glukoze u krvi, to je izraženiji fenomen proturegulacije i njegovi simptomi (vidjeti sekciju 4.4).

Poremećaji imunološkog sistema

Neposredne alergijske reakcije na inzulin su rijetke. Takve reakcije na inzulin (uključujući inzulin glargin) ili na pomoćne supstance mogu, npr., biti povezane s generaliziranim kožnim reakcijama, angioedemom, bronhospazmom, hipotenzijom i šokom te mogu ugroziti život.

Poremećaji oka

Izražena promjena u regulaciji glikemije može uzrokovati privremeni poremećaj vida zbog privremene promjene napetosti i refrakcijskog indeksa leće.

Dugoročno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik od napredovanja dijabetičke retinopatije. No, intenziviranje inzulinskog liječenja te naglo poboljšanje regulacije glikemije može biti povezano s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije. U bolesnika s proliferativnom retinopatijom, posebno ako nije liječena fotokoagulacijom, teške epizode hipoglikemije mogu dovesti do prolazne amauroze.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije i kožne amiloidoze koja može odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih injekcijskih područja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu injiciranja uključuju crvenilo, bol, svrbež, koprivnjaču, oticanje ili upalu. Većina blagih reakcija na inzulin na mjestu injiciranja obično se povlači u roku od nekoliko dana do nekoliko sedmica.

U rijetkim slučajevima inzulin može dovesti do retencije natrija i edema, pogotovo ako je ranija slaba regulacija metabolizma poboljšana intenziviranom inzulinskom terapijom.

Pedijatrijska populacija

Općenito, profil sigurnosti primjene lijeka u djece i adolescenata ( $\leq 18$  godina) sličan je profilu sigurnosti primjene u odraslih bolesnika.

Prijave neželjenih događaja nakon stavljanja lijeka u promet relativno češće uključuju reakcije na mjestu injiciranja (bol na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja) i kožne reakcije (osip, urtikarija) u djece i adolescenata ( $\leq 18$  godina) nego u odraslih.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o sigurnosti primjene u djece mlađe od 2 godine.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2024.**

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može

dostaviti ALM BiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi

Predoziranje inzulinom može uzrokovati tešku, a katkada i dugotrajnu te po život opasnu hipoglikemiju.

Liječenje

Blage epizode hipoglikemije obično se mogu liječiti oralnim uzimanjem ugljikohidrata. Možda će biti potrebne prilagodbe doze lijeka, rasporeda obroka ili tjelesne aktivnosti.

Teže epizode popraćene komom, konvulzijama ili neurološkim oštećenjima mogu se liječiti intramuskularnom/supkutanom primjenom glukagona ili intravenskom primjenom koncentrirane glukoze. Možda će biti potrebno održavati unos ugljikohidrata i nadzirati bolesnika jer se nakon prividnog kliničkog poboljšanja hipoglikemija može ponovno pojaviti.

### **5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE**

#### **5.1. Farmakodinamske osobine**

Farmakoterapijska grupa: lijekovi koji se primjenjuju kod dijabetesa, inzulin i anlozi za injiciranje, dugodjelujući.

ATC šifra: A10AE04

Semglee je biološki sličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Inzulin glargin analog je ljudskog inzulina niske rastvorljivosti pri neutralnom pH. Potpuno je rastvorljiv u kiselom mediju kakav je Semglee otopina za injekciju (pH 4). Nakon injekcije u supkutano tkivo, kiselina otopina neutralizira se i stvaraju se mikroprecipitati iz kojih se neprestano otpuštaju male količine inzulina glargina, što osigurava ravnomjernu, predvidljivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez vršnih koncentracija i s produženim djelovanjem.

Inzulin glargin metabolizira se u 2 aktivna metabolita M1 i M2 (vidjeti sekciju 5.2).

Vežanje za inzulinski receptor: ispitivanja in vitro upućuju na to da je afinitet vežanja inzulina glargina i njegovih metabolita M1 i M2 na ljudski inzulinski receptor sličan afinitetu ljudskog inzulina.

Vežanje za IGF1 receptor: Afinitet vežanja inzulina glargina za ljudski IGF1 receptor otprilike je 5 do 8 puta veći nego afinitet ljudskog inzulina (ali približno 70 do 80 puta manji nego afinitet IGF1 receptora), dok je afinitet vežanja metabolita M1 i M2 za IGF1 receptor nešto manji nego afinitet ljudskog inzulina. Ukupna terapijska koncentracija inzulina (inzulina glargina i metabolita) nađena u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 bila je značajno niža od koncentracije potrebne za dostizanje polovice maksimalnog zasićenja IGF1 receptora i posljedičnu aktivaciju mitogeno-proliferativnog puta koji se inicira putem IGF1 receptora. Fiziološke koncentracije endogenog IGF1 proteina mogu aktivirati

**Odobreno  
ALMBIH  
25.4.2024.**

mitogeno-proliferativni put; međutim, terapijske koncentracije koje se postižu u liječenju inzulinom, uključujući i liječenje lijekom Semglee, znatno su niže od farmakoloških koncentracija potrebnih za aktivaciju IGF1 metaboličkog puta.

Primarno djelovanje inzulina, uključujući inzulin glargin, regulacija je metabolizma glukoze.

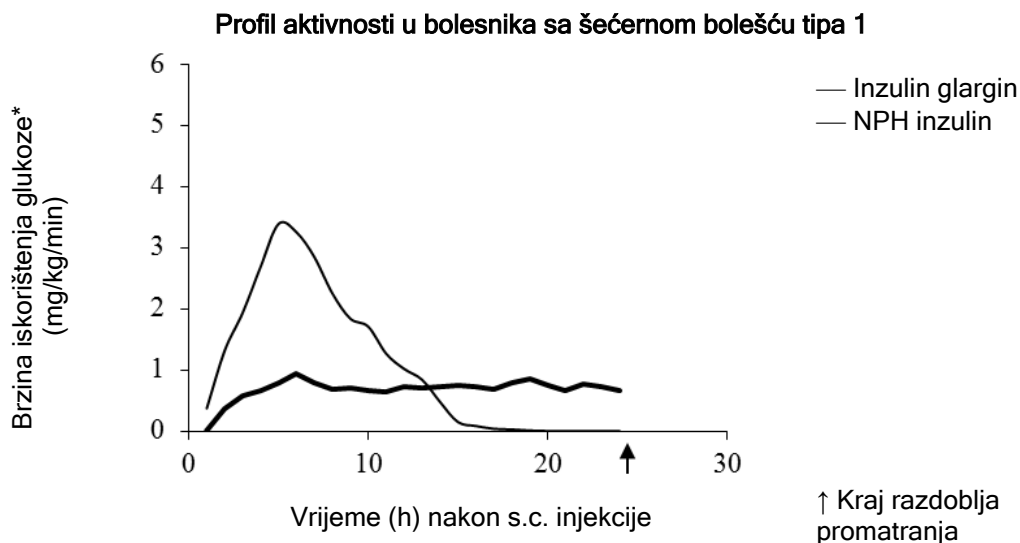
Inzulin i njegovi analozi snižavaju nivo glukoze u krvi potičući perifernu pohranu glukoze, posebno u skeletnu muskulaturu i masno tkivo te inhibirajući stvaranje glukoze u jetri. Inzulin inhibira lipolizu u adipocitima, inhibira proteolizu i povećava sintezu proteina.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima pokazalo se da su intravenski primijenjen inzulin glargin i ljudski inzulin ekvipotentni kada se daju u istim dozama. Kao i kod svih inzulina, na dužinu djelovanja inzulina glargina može utjecati fizička aktivnost i drugi faktori.

U ispitivanjima pomoću euglikemijske sponse (engl. euglycaemic clamp studies) u zdravih osoba, odnosno u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, početak djelovanja supkutano primijenjenog inzulina glargina bio je sporiji u odnosu na ljudski NPH inzulin, dok mu je profil efekta bio ravnomjeran, bez vršnih koncentracija, a trajanje produženo.

Sljedeći grafikon prikazuje rezultate ispitivanja na bolesnicima:

Profil aktivnosti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1



\* količina infundirane glukoze potrebna za održanje stalne razine glukoze u plazmi (srednja vrijednost/sat)

Duže djelovanje supkutano primijenjenog inzulina glargina direktno je povezano sa sporijom apsorpcijom, što podupire primjenu lijeka jedanput na dan. Trajanje djelovanja inzulina i inzulinskih analoga, poput inzulina glargina, može se značajno razlikovati između različitih osoba, odnosno u iste osobe.

U kliničkom su ispitivanju simptomi hipoglikemije odnosno odgovori proturegulacijskih hormona bili podjednaki nakon intravenske primjene inzulina glargina odnosno ljudskog inzulina i u zdravih dobrovoljaca i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

U kliničkim je ispitivanjima učestalost ukrštenih reakcija antitijela s ljudskim inzulinom i inzulinom glarginom bila podjednaka u grupama liječenima NPH inzulinom odnosno inzulinom glarginom. Efekat inzulin glargina (primijenjenog jedanput dnevno) na dijabetičku retinopatiju ocijenjen je u

5godišnjem otvorenom kliničkom ispitivanju kontroliranom NPH inzulinom (NPH primijenjen dvaput na dan) na 1024 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, u kojih je progresija retinopatije za više od 3 stepena na skali ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) bila ispitana fotografiranjem fundusa. Nije opažena značajna razlika u progresiji dijabetičke retinopatije kad se inzulin glargin upoređivao s NPH inzulinom.

Ispitivanje ORIGIN (smanjenje ishoda uz početnu intervenciju inzulinom glarginom; engl. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) bilo je multicentrično, randomizirano ispitivanje faktorijalnog dizajna 2×2, provedeno na 12 537 sudionika s visokim kardiovaskularnim rizikom i poremećajem razine glukoze natašte ili narušenom tolerancijom glukoze (12 % sudionika) ili šećernom bolešću tipa 2

liječenom ≤ 1 oralnim antidijabetikom (88 % ispitanika). Sudionici su randomizirani (1:1) da primaju inzulin glargin (n = 6264), titriran kako bi se postigla razina glukoze u plazmi natašte od ≤ 95 mg/dl (5,3 mmol/l),

ili standardno liječenje (n = 6273).

Prvi od dva primarna ishoda djelotvornosti bilo je vrijeme do prve pojave smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, nesmrtonosnog infarkta miokarda ili nesmrtonosnog moždanog udara, a drugi od dva primarna ishoda djelotvornosti bilo je vrijeme do prve pojave bilo kojeg događaja povezanoga s prvim primarnim ishodom ili do postupka revaskularizacije (koronarnih, karotidnih ili perifernih krvnih žila) ili hospitalizacije zbog zatajenja srca.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su smrtnost zbog bilo kojega uzroka i kompozitni mikrovaskularni ishod.

Inzulin glargin nije promijenio relativan rizik od kardiovaskularne bolesti i kardiovaskularne smrtnosti u uporedbi sa standardnim liječenjem. Nisu primijećene razlike između inzulina glargina i standardnog liječenja za dva primarna ishoda, za bilo koju mjeru koja je sastavnica navedenih ishoda, za smrtnost zbog bilo kojeg uzroka niti za kompozitni mikrovaskularni ishod.

Srednja doza inzulina glargina na kraju ispitivanja bila je 0,42 U/kg. Sudionici su na početku ispitivanja imali medijan vrijednosti HbA1c od 6,4 %, dok se medijan vrijednosti HbA1c tokom liječenja kretao u rasponu od 5,9 do 6,4 % u grupi koja je primala inzulin glargin te od 6,2 do 6,6 % u grupi koja je primala standardno liječenje tokom čitavog razdoblja praćenja.

Stopa teške hipoglikemije (broj pogođenih sudionika na 100 sudionik-godina izloženosti) iznosila je 1,05 u grupi koja je primala inzulin glargin i 0,30 u grupi koja je primala standardno liječenje, dok je stopa potvrđene hipoglikemije koja se nije smatrala teškom iznosila 7,71 u grupi koja je primala inzulin glargin te

2,44 u grupi koja je primala standardno liječenje. Tokom ovog 6godišnjeg ispitivanja, u 42 % ispitanika u grupi koja je primala inzulin glargin nije zabilježen niti jedan događaj hipoglikemije.

Pri posljednjoj kontroli tokom liječenja zabilježeno je srednje povećanje tjelesne težine od 1,4 kg u odnosu na početnu vrijednost u grupi koja je primala inzulin glargin te srednje smanjenje od 0,8 kg u odnosu na početnu vrijednost u grupi koja je primala standardno liječenje.

#### Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 15 godina) sa šećernom bolešću tipa 1 (n = 349) bili su tokom 28 sedmica na bazal-bolus režimu liječenja inzulinom, u kojoj je prije svakog obroka primijenjen obični ljudski inzulin. Inzulin glargin primijenjen je jedanput na dan prije poćinka, dok je ljudski NPH inzulin primijenjen jedanput ili dvaput na dan. Opaženi su podjednaki efekti na glikirani hemoglobin te incidenciju simptomatske hipoglikemije u obje terapijske grupe, ali nivo glukoze u plazmi natašte više se smanjila u odnosu na početnu vrijednost u skupini koja je primala inzulin glargin nego u NPH skupini.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**25.4.2024.**

Isto tako, u grupi koja je primala inzulin glargin bilo je manje slučajeva teške hipoglikemije. Ukupno 143 bolesnika liječena inzulinom glarginom u ovom ispitivanju nastavila su liječenje inzulinom glarginom u nekontroliranom produžetku ispitivanja sa srednjom vrijednosti trajanja praćenja od 2 godine. Tokom tog produženog liječenja inzulinom glarginom nisu otkriveni novi signali u vezi sa sigurnošću primjene lijeka. Također je provedeno ispitivanje s unakrsnom zamjenom grupa u kojem je upoređena primjena inzulina glargina i inzulina lispro, u odnosu na primjenu NPH i običnog ljudskog inzulina (svaka terapija primjenjivala se 16 sedmica, nasumičnim redoslijedom), u 26 adolescenata sa šećernom bolešću tipa 1, u dobi od 12 do 18 godina. Kao u prethodno opisanom pedijatrijskom ispitivanju, smanjenje nivoa glukoze u plazmi natašte u odnosu na početnu vrijednost bilo je veće u grupi koja je primala inzulin glargin nego u grupi koja je primala NPH inzulin.

Promjene u koncentraciji HbA1c u odnosu na početne vrijednosti bile su podjednake u objema terapijskim skupinama; međutim, nivoi glukoze u krvi zabilježeni tokom noći bili su znatno viši u grupi koja je primala inzulin glargin/inzulin lispro nego u grupi koja je primala NPH/obični inzulin, sa srednjom najnižom vrijednošću od 5,4 mM u odnosu na 4,1 mM. U skladu s time, incidencija noćne hipoglikemije iznosila je 32 % u grupi koja je primala inzulin glargin/lispro u odnosu na 52 % u grupi koja je primala NPH/obični inzulin.

Provedeno je 24sedmično ispitivanje s paralelnim grupama koje je obuhvatilo 125 djece sa šećernom bolešću tipa 1 u dobi od 2 do 6 godina, u kojemu se upoređivalo djelovanje inzulina glargina primijenjenog jedanput na dan ujutro u odnosu na NPH inzulin primijenjen jedanput ili dvaput na dan kao bazalni inzulin. Objе grupe primale su bolus inzulin prije obroka.

Primarni cilj ispitivanja - dokazati da inzulin glargin nije inferioran u odnosu na NPH u svim slučajevima hipoglikemije - nije postignut, a zabilježen je trend povećanja broja slučajeva hipoglikemije u grupi koja je primala inzulin glargin [omjer inzulin glargin: NPH (95 % CI) = 1,18 (0,97 - 1,44)].

Varijabilnosti u vrijednostima glikiranog hemoglobina i glukoze bile su usporedive u objema terapijskim grupama. U ovom ispitivanju nisu otkriveni novi signali u vezi sa sigurnošću primjene lijeka.

## **5.2. Farmakokinetičke osobine**

Nakon supkutane injekcije inzulina glargina koncentracije inzulina u serumu zdravih osoba i dijabetičara ukazivale su na sporiju i značajno dužu apsorpciju te na izostanak vršne koncentracije u uporedbi s ljudskim NPH inzulinom. Koncentracije su stoga bile sukladne vremenskom profilu farmakodinamičke aktivnosti inzulina glargina. Prethodni grafikon prikazuje profil djelovanja inzulina glargina i NPH inzulina kroz vrijeme.

Inzulin glargin injiciran jedanput na dan postići će stanje dinamičke ravnoteže 2 - 4 dana nakon prve doze. Kod intravenske primjene, poluvrijeme eliminacije inzulina glargina i ljudskog inzulina bilo je uporedivo. Nakon supkutane primjene lijeka Semglee u bolesnika sa šećernom bolešću inzulin glargin brzo se metabolizira na karboksilnim krajevima beta lanca, pri čemu nastaju dva aktivna metabolita, M1 (21A-Gly- inzulin) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-inzulin). Glavni cirkulirajući metabolit u plazmi je M1. Izloženost metabolitu M1 raste s primijenjenom dozom lijeka Semglee.

Farmakokinetički i farmakodinamički nalazi pokazuju da se efekat supkutane injekcije lijeka Semglee uglavnom temelji na izloženosti metabolitu M1. U najvećeg broja ispitanika inzulin glargin i metabolit M2 nisu se mogli utvrditi, a kada su i utvrđeni, njihova je koncentracija bila nezavisna o primijenjenoj dozi lijeka Semglee.

U kliničkim ispitivanjima, analize podgrupa prema dobi i spolu nisu ukazale na razlike u sigurnosti primjene i djelotvornosti u bolesnika liječenih inzulinom glarginom u odnosu na cjelokupnu populaciju ispitanika.

### **Pedijatrijska populacija**

Farmakokinetika u djece u dobi od 2 do manje od 6 godina sa šećernom bolešću tipa 1 ocijenjena je u jednom kliničkom ispitivanju (vidjeti sekciju 5.1). Mjerenje „najnižeg” nivoa inzulina glargina i njegovih glavnih metabolita (M1 i M2) u djece liječene inzulinom glarginom otkrilo je da su obrasci koncentracija u plazmi podjednaki kao u odraslih te nije bilo dokaza o akumulaciji inzulina glargina ni njegovih metabolita pri dugotrajnoj primjeni.

## **5.3. Preklinički podaci o sigurnosti**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Pomoćne supstance**

Cink-hlorid Metakrezol Glicerol

Hloridna kiselina (za podešavanje pH) Natrij hidroksid (za podešavanje pH) Voda za injekciju

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3. Rok trajanja**

3 godine.

Rok trajanja nakon prve upotrebe pena

Lijek se može čuvati najduže 4 sedmice na temperaturi do 25°C, zaštićen od izvora toplote i direktne svjetlosti. Penovi u upotrebi ne smiju se čuvati u frižideru.

Nakon svake injekcije zatvarač pena se mora vratiti na pen radi zaštite od svjetlosti.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Neupotrijebljeni penovi

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati ili ne staviti neposredno uz zamrzivač ili rashladni uložak. Napunjeni pen čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti. Penovi u upotrebi

Uslove čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u sekciji 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Uložak od bezbojnog stakla tipa 1 s klipom (bromobutilna guma), zatvoren obloženim zaštitnim čepovima

(poliizoprenski laminat i bromobutilna guma). Uložak je ugrađen u pen za jednokratnu uporabu. Jedan napunjeni pen sadrži 3 ml otopine.

Pakovanje sadrži 5 penova. Igle nisu uključene u pakiranje.

### **6.6. Posebne mjere opreza i druge instrukcije pri korištenju**

Prije prve upotrebe pen se mora držati na sobnoj temperaturi 1 do 2 sata.

Prije upotrebe pregledajte uložak. Bočica se smije koristiti samo ako je otopina bistra, bezbojna, vodenasta i ako nema vidljivih krutih čestica. Budući da je Semglee otopina, nije ga potrebno resuspendirati prije uporabe.

Semglee se ne smije miješati s drugim inzulinima niti razrjeđivati. Miješanjem ili razrjeđivanjem može se promijeniti trajanje i način djelovanja lijeka, a miješanje može uzrokovati precipitaciju.

**Odobreno  
ALMBIH  
25.4.2024.**

Prazni penovi nikada se ne smiju ponovno koristiti i moraju se ukloniti u skladu s propisima. Kako bi se spriječio mogući prijenos bolesti, svaki pen smije koristiti samo jedan bolesnik.

Prije svake injekcije uvijek se mora provjeriti naljepnica na inzulinu kako ne bi došlo do medicinskih grešaka zbog zamjene inzulina glargina i drugih inzulina (vidjeti sekciju 4.4).

Semglee u napunjenom penu prikladan je isključivo za supkutano injiciranje. Ako je nužna primjena pomoću štrcaljke, potrebno je koristiti bočicu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prije upotrebe napunjenog pena Semglee mora se pažljivo pročitati uputstvo za upotrebu koje je sastavni dio Uputstva za pacijenta.

## **6.7 Režim izdavanja lijeka**

Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ I NOSITELJ ODOBRENJA ZA BOSNU I HERCEGOVINU**

### **Proizvođač (administrativno sjedište proizvođača)**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, D13 R20R, Irska

### **Proizvođač (mjesto proizvodnje)**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne, Dublin, D09 C6X8

Irska

### **Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini**

Hercegovinalijek d.o.o. Mostar

Muje Pašića 4

88000 Mostar

## **8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BiH**

Semglee 100 jedinica/ml, otopina za injekciju u napunjenom penu

Kutija sa 5 napunjenih penova od 3 ml:

04-07.3-2-3393/23 od 29.03.2024. godine

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:**

25.04.2024.

**Odobreno  
ALMBIH  
25.4.2024.**