

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Toujeo 300 unități/ml SoloStar soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Toujeo 300 unități/ml DoubleStar soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține insulină glargin* 300 unități (echivalent cu 10,91 mg).

Stiloul injector (pen-ul) SoloStar

Fiecare stilou injector (pen) conține soluție injectabilă 1,5 ml, echivalent cu 450 unități.

Stiloul injector (pen-ul) DoubleStar

Fiecare stilou injector (pen) conține soluție injectabilă 3 ml, echivalent cu 900 unități.

* Insulina glargin este produsă prin tehnologia ADN recombinant din *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Toujeo este o insulină bazală, care se administrează o dată pe zi, oricând în timpul zilei, de preferat la aceeași oră în fiecare zi.

Schema de administrare a dozei (doza și momentul administrării) trebuie ajustată în funcție de răspunsul individual.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, Toujeo trebuie asociat cu o insulină cu acțiune de scurtă durată/rapidă, pentru a asigura necesarul prandial de insulină.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, Toujeo poate fi administrat și în asociere cu alte medicamente antidiabetice.

Potența acestui medicament este exprimată în unități. Aceste unități sunt valabile exclusiv pentru Toujeo și nu sunt identice cu UI sau unitățile utilizate pentru a exprima potența altor analogi de insulină (vezi pct. 5.1).

Flexibilitate în privința momentului administrării

Când este necesar, pacienții își pot administra Toujeo cu cel mult 3 ore înainte de sau la maximum 3 ore după momentul obișnuit de administrare (vezi pct. 5.1).

Pacienților care omit să își administreze o doză trebuie să li se recomande să își verifice glicemia și, ulterior, să reia schema obișnuită de administrare, cu o administrare pe zi. Pacienții trebuie informați să nu își administreze injectabil o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Inițiere

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Toujeo trebuie utilizat o dată pe zi, în asociere cu insulină administrată prandial și necesită ajustări individuale ale dozei.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Doza inițială recomandată pe zi este de 0,2 unități/kg, urmată de ajustări individuale ale dozei.

Schimbarea tratamentului de la insulină glargin 100 unități/ml la Toujeo sau de la Toujeo la insulină glargin 100 unități/ml

Insulina glargin 100 unități/ml și Toujeo nu sunt bioechivalente și nu sunt interschimbabile direct.

- În cazul schimbării tratamentului de la insulină glargin 100 unități/ml la Toujeo, aceasta se poate efectua unitate la unitate, dar poate fi necesară o doză mai mare de Toujeo (cu aproximativ 10-18%) pentru a atinge valorile glicemiei din intervalul țintă.
- În cazul schimbării tratamentului de la Toujeo la insulină glargin 100 unități/ml, doza trebuie scăzută (cu aproximativ 20%), pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

În timpul schimbării tratamentului și, ulterior, pe parcursul săptămânilor inițiale, se recomandă monitorizare metabolică strictă.

Schimbarea tratamentului de la alte insuline bazale la Toujeo

În cazul schimbării tratamentului de la o schemă de tratament care conține o insulină cu acțiune de durată intermediară sau de lungă durată la o schemă de tratament cu Toujeo, poate fi necesară o modificare a dozei de insulină bazală, precum și ajustarea tratamentului antidiabetic asociat (doza și momentul administrării pentru insulinele regular asociate sau pentru analogii de insulină cu acțiune rapidă asociați sau doza medicamentelor antidiabetice non-insulinice).

- Schimbarea tratamentului de la insuline bazale, cu administrare o dată pe zi, la Toujeo administrat o dată pe zi poate fi efectuată unitate la unitate, pe baza dozei anterioare de insulină bazală.
- În cazul schimbării tratamentului de la insuline bazale cu administrare de două ori pe zi, la Toujeo administrat o dată pe zi, doza inițială recomandată pentru Toujeo este de 80% din doza zilnică totală de insulină bazală a cărei administrare se întrerupe.

Pacienții tratați cu doze mari de insulină din cauza prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot avea un răspuns îmbunătățit la insulină în cazul administrării Toujeo.

În timpul schimbării tratamentului și, ulterior, pe parcursul săptămânilor inițiale, se recomandă monitorizare metabolică strictă.

Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a schemei de administrare a dozelor. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în cazul în care se modifică greutatea corporală sau stilul de viață al pacientului, dacă intervine o modificare a momentului de administrare a dozei de insulină sau dacă apar alte situații care cresc predispoziția la hipoglicemie sau hiperglicemie (vezi pct. 4.4).

Schimbarea tratamentului de la Toujeo la alte insuline bazale

În timpul schimbării tratamentului și, ulterior, pe parcursul săptămânilor inițiale, se recomandă supraveghere medicală cu monitorizare metabolică strictă.

Vă rugăm să citiți informațiile de prescriere ale medicamentului cu care este schimbat tratamentul pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Toujeo poate fi utilizat la vârstnici, la pacienți cu insuficiență renală și la pacienți cu insuficiență hepatică și la adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani.

Persoane vârstnice (≥ 65 ani)

La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la o scădere constantă a necesarului de insulină (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat din cauza metabolizării reduse a insulinei (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat din cauza capacității reduse de gluconeogeneză și metabolizării reduse a insulinei.

Copii și adolescenți

Toujeo poate fi utilizat la adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani, pe baza acelorași principii ca în cazul pacienților adulți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Atunci când se schimbă tratamentul de la insulină bazală la Toujeo, scăderea dozelor de insulină bazală și a bolusurilor de insulină trebuie evaluată în mod individual, pentru a reduce la minimum riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Siguranța și eficacitatea Toujeo la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Toujeo se administrează numai pe cale subcutanată.

Toujeo se administrează subcutanat, prin injecție în peretele abdominal, regiunea deltoidiană sau coapsă.

Locurile de administrare a injecției din cadrul unei regiuni selectate pentru administrare trebuie alternate de la o injecție la alta pentru a reduce riscul de lipodistrofie și de amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Toujeo nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acțiune a Toujeo este dependentă de administrarea sa injectabilă în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

Toujeo nu trebuie utilizat în pompe de perfuzie pentru insulină.

Toujeo este disponibil în două stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Fereastra dozei arată numărul de unități de Toujeo care urmează să fie injectate. Stilourile injectoare (pen-urile) preumplute Toujeo SoloStar și Toujeo DoubleStar au fost concepute în mod specific pentru Toujeo și nu este necesară nicio recalculare a dozei pentru niciunul dintre stilouri.

Înainte de a utiliza Toujeo SoloStar stilou injector (pen) preumplut sau Toujeo DoubleStar stilou injector (pen) preumplut, trebuie citite cu atenție instrucțiunile de utilizare incluse în prospect (vezi pct. 6.6).

Cu stiloul injector (pen-ul) preumplut Toujeo SoloStar, se poate administra o doză cuprinsă între 1 și 80 unități pe o singură administrare, fixată în trepte de câte 1 unitate.

Cu stiloul injector (pen-ul) preumplut Toujeo DoubleStar, se poate administra o doză cuprinsă între 2 și 160 unități pe o singură administrare, fixată în trepte de câte 2 unități.

Atunci când se trece de la Toujeo SoloStar la Toujeo DoubleStar, dacă doza anterioară a pacientului a fost un număr impar (de exemplu 23 unități), atunci doza trebuie crescută sau scăzută cu 1 unitate (de exemplu la 24 unități sau 22 unități).

Stiloul injector (pen-ul) preumplut Toujeo DoubleStar este recomandat la pacienții care necesită cel puțin 20 unități pe zi (vezi pct. 6.6).

Toujeo nu trebuie extras cu seringă din cartușul stiloului injector (pen-ului) preumplut Toujeo SoloStar sau al stiloului injector (pen-ului) preumplut Toujeo DoubleStar, deoarece poate rezulta supradozaj sever (vezi pct. 4.4, 4.9 și 6.6).

Înainte de administrarea fiecărei injecții, trebuie atașat un ac nou, steril. Reutilizarea acelor crește riscul de înfundare a acestora, ceea ce poate determina subdozaj sau supradozaj (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Pentru a preveni posibila transmitere de boli, stilourile injectoare (pen-urile) de insulină nu trebuie niciodată utilizate de mai mult de o persoană, nici chiar în situația în care este schimbat acul (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Toujeo nu este insulina de elecție pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. În astfel de cazuri, se recomandă insulină regulă, administrată intravenos.

În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendință la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate aderența pacientului la schema de tratament prescris, locurile de administrare a injecției, corectitudinea tehnicii de administrare a injecției și toți ceilalți factori relevanți.

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Hipoglicemia

Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune a insulinelor utilizate și, de aceea, se poate modifica atunci când se schimbă schema de tratament.

Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții în cazul cărora episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt pacienții cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor sanguine cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la pacienții cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei).

Pacienții trebuie atenționați cu privire la circumstanțele în care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt diminuate. Simptomele de avertizare a hipoglicemiei pot fi modificate, pot fi mai puțin evidente sau absente la anumite grupe de risc. Acestea includ pacienții:

- la care controlul glicemiei este semnificativ ameliorat,
- la care hipoglicemia se dezvoltă treptat,
- vârstnici,
- la care s-a trecut de la insulină animală la insulină umană,
- cu neuropatie vegetativă,
- cu antecedente îndelungate de diabet zaharat,
- cu afecțiuni psihice,
- aflați în tratament concomitent cu anumite alte medicamente (vezi pct. 4.5).

În astfel de situații, poate apărea hipoglicemie severă (cu posibilă pierdere a conștienței), înainte ca pacientul să își dea seama că se instalează hipoglicemia.

Efectul prelungit al insulinei glargin poate întârzia remiterea hipoglicemiei.

Dacă se observă valori normale sau scăzute ale hemoglobinei glicozilate, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției episoadelor hipoglicemice recurente (mai ales nocturne), nerecunoscute ca atare.

Aderența pacientului la schema de administrare a dozelor și la dietă, administrarea corectă a insulinei și cunoașterea simptomelor hipoglicemiei sunt esențiale pentru reducerea riscului de hipoglicemie. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie necesită o monitorizare deosebit de atentă și, eventual, ajustarea dozei. Acești factori includ:

- schimbarea regiunii de administrare a injecției,
- ameliorarea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres),
- activitatea fizică neobișnuită, intensă sau prelungită,
- afecțiunile intercurrente (de exemplu vărsături, diaree),
- alimentația inadecvată,
- omiterea unor mese,
- consumul de alcool etilic,
- anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidie și insuficiență hipofizară anterioară sau corticosuprarenală),
- tratamentul concomitent cu anumite alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Schimbarea tratamentului de la insulină glargin 100 unități/ml la Toujeo sau de la Toujeo la insulină glargin 100 unități/ml

Deoarece insulina glargin 100 unități/ml și Toujeo nu sunt bioechivalente și nu sunt interschimbabile, schimbarea tratamentului poate necesita modificări ale dozei și trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală strictă (vezi pct. 4.2).

Schimbarea tratamentului de la alte insuline la Toujeo sau de la Toujeo la alte insuline

Schimbarea tratamentului unui pacient de la un alt tip sau de la o altă marcă de insulină la Toujeo sau de la Toujeo la un alt tip sau la o altă marcă de insulină trebuie efectuată sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce privește concentrația, marca (fabricantul), tipul (regular, NPH, lentă, cu acțiune de lungă durată, etc.), originea (animală, umană, analog de insulină umană) și/sau metoda de fabricație pot necesita modificări ale dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni intercurrente

Afecțiunile intercurrente necesită intensificarea supravegherii metabolice. În numeroase cazuri, sunt indicate determinări ale corpiilor cetonici în urină și adesea este necesară ajustarea dozei de insulină. Necesarul de insulină este în mod frecvent crescut. Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 trebuie să continue să consume regulat cel puțin o cantitate mică de glucide, chiar dacă nu pot să mănânce decât puțin sau deloc sau varsă, etc. și nu trebuie niciodată să renunțe complet la insulină.

Anticorpi anti-insulină

Administrarea insulinei poate determina formarea de anticorpi anti-insulină. În cazuri rare, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate face necesară ajustarea dozei de insulină pentru a corecta tendința la hiper- sau hipoglicemie.

Asocierea Toujeo cu pioglitazonă

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă în cazul utilizării pioglitazonei în asociere cu insulină, mai ales la pacienții cu factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace. Acest lucru trebuie avut în vedere dacă se ia în considerare administrarea Toujeo în asociere cu pioglitazona. Dacă este utilizată asocierea, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme. Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la apariția oricărei deteriorări a simptomatologiei cardiace.

Prevenirea erorilor de medicație

Au fost raportate erori de medicație, în care alte tipuri de insuline, în special insuline cu acțiune rapidă, au fost administrate în mod accidental în locul insulinelor cu acțiune de lungă durată. Înainte de administrarea fiecărei injecții, trebuie verificată întotdeauna eticheta insulinei, pentru a evita erorile de medicație între Toujeo și alte insuline (vezi pct. 6.6).

Pentru a evita erorile de dozare și posibil supradozajul, pacienții trebuie instruiți să nu utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage Toujeo (insulină glargin 300 unități/ml) din stiloul injector (pen-ul) preumplut Toujeo SoloStar sau din stiloul injector (pen-ul) preumplut Toujeo DoubleStar (vezi pct. 4.9 și 6.6).

Înainte de administrarea fiecărei injecții, trebuie atașat un ac nou, steril. De asemenea, pacienții trebuie instruiți să nu reutilizeze acele. Reutilizarea acelor crește riscul de înfundare a acestora, ceea ce poate determina subdozarea sau supradozarea. În eventualitatea înfundării acului, pacientul trebuie să urmeze instrucțiunile descrise la Pasul 3 din Instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 6.6).

Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate în fereastra dozei de pe stiloul injector (pen). Pacienții nevăzători sau cu vedere deficitară trebuie instruiți să solicite ajutor/asistență altei persoane, cu vederea bună și instruită pentru utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

Vezi și pct. 4.2, la „Mod de administrare”.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

O serie de substanțe afectează metabolizarea glucozei și pot impune ajustarea dozei de insulină glargin.

Substanțele care pot intensifica efectul de scădere a glicemiei și crește susceptibilitatea la hipoglicemie includ medicamentele antidiabetice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), disopiramida, fibrații, fluoxetina, inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO), pentoxifilina, propoxifenul, salicilații și sulfonamidele antibacteriene.

Substanțele care pot reduce efectul de scădere a glicemiei includ glucocorticoizii, danazolul, diazoxidul, diureticele, glucagonul, izoniazida, estrogenii și progestativele, derivații de fenotiazină, somatropina, medicamentele simpatomimetice (de exemplu epinefrina [adrenalina], salbutamolul, terbutalina), hormonii tiroidieni, medicamentele antipsihotice atipice (de exemplu clozapina și olanzapina) și inhibitorii de protează.

Blocantele beta-adrenergice, clonidina, sărurile de litiu sau alcoolul etilic pot fie să potențeze, fie să diminueze efectul insulinei de scădere a glicemiei. Este posibil ca pentamidina să determine hipoglicemie, care uneori poate fi urmată de hiperglicemie.

În plus, sub influența medicamentelor simpatolitice, cum sunt blocantele beta-adrenergice, clonidina, guanetidina și rezerpina, semnele reacției adrenergice compensatorii pot fi reduse sau absente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență clinică privind utilizarea Toujeo la femeile gravide.

Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la femeile gravide. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate ale sarcinii pentru un medicament care conține insulină glargin 100 unități/ml) nu s-au evidențiat reacții adverse asupra sarcinii specifice insulinei glargin și nici efecte malformative sau efecte toxice fetoneo-natale ale insulinei glargin.

Datele obținute la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere.

Utilizarea Toujeo poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Este esențial pentru pacientele cu diabet zaharat pre-existent sau gestațional să mențină un control metabolic bun în timpul sarcinii, pentru a preveni efectele adverse asociate hiperglicemiei. Este posibil ca necesarul de insulină să scadă în primul trimestru și, în general, necesarul crește în trimestrele doi și trei. Imediat după naștere, necesarul de insulină scade rapid (risc crescut de hipoglicemie). Este esențială monitorizarea atentă a controlului glicemic.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă insulina glargin se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei glargin ingerate asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece insulina glargin sub formă de peptid este descompusă în aminoacizi la nivelul tractului gastro-intestinal uman. Este posibil ca femeile care alăptează să necesite ajustarea dozei de insulină și a dietei.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului poate fi afectată din cauza hipoglicemiei, hiperglicemiei sau, de exemplu, din cauza tulburărilor vizuale. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță deosebită (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie atenționați să își ia toate măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule. Acest aspect este important îndeosebi pentru pacienții la care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt reduse sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. Trebuie evaluat dacă în aceste situații sunt recomandabile conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Următoarele reacții adverse au fost observate pe parcursul studiilor clinice efectuate cu Toujeo (vezi pct. 5.1) și în cadrul experienței clinice cu insulina glargin 100 unități/ml.

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse asociate, provenite din studiile clinice, sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe, în ordinea descrescătoare a incidenței (foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$; cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții alergice		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie					
Tulburări ale sistemului nervos					Disgeuzie	
Tulburări oculare				Tulburări vizuale Retinopatie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Lipohipertrofie	Lipoatrofie			Amiloidoză cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Mialgii	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la locul de administrare a injecției		Edem		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări metabolice și de nutriție

Episoadele severe de hipoglicemie, mai ales dacă sunt recurente, pot determina leziuni neurologice. Este posibil ca episoadele hipoglicemice prelungite sau severe să aibă potențial letal.

În cazul unui mare număr de pacienți, semnele și simptomele neuroglicopeniei sunt precedate de semne ale reacției adrenergice compensatorii. În general, cu cât scăderea glicemiei este mai mare și mai rapidă, cu atât reacția compensatorie și simptomele ei sunt mai intense.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sunt rare. Este posibil ca astfel de reacții la insulină (inclusiv insulină glargin) sau la excipienți să fie asociate, de exemplu, cu reacții cutanate generalizate,

angioedem, bronhospasm, hipotensiune arterială și șoc și să aibă potențial letal. În studiile clinice efectuate cu Toujeo la pacienți adulți, incidența reacțiilor alergice la pacienții tratați cu Toujeo (5,3%) a fost similară cu incidența la pacienții tratați cu insulină glargin 100 unități/ml (4,5%).

Tulburări oculare

Modificarea marcată a controlului glicemic poate determina tulburări vizuale temporare, din cauza alterării temporare a turgescenței și a indicelui de refracție a cristalinului.

Ameliorarea de durată a controlului glicemic scade riscul progresiei retinopatiei diabetice. Cu toate acestea, intensificarea tratamentului cu insulină însoțită de ameliorarea bruscă a controlului glicemic poate fi asociată cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice. La pacienții cu retinopatie proliferativă, îndeosebi dacă nu este tratată prin fotocoagulare, episoadele hipoglicemice severe pot determina amauroză tranzitorie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

La locul injectării pot să apară lipodistrofie și amiloidoză cutanată, care pot întârzia absorbția insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Reacțiile la locul de administrare a injecției includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Majoritatea reacțiilor minore la insuline apărute la nivelul locului de administrare a injecției se remit, de obicei, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni. În studiile clinice efectuate cu Toujeo la pacienți adulți, incidența reacțiilor la nivelul locului de administrare a injecției la pacienții tratați cu Toujeo (2,5%) a fost similară cu incidența la pacienții tratați cu insulină glargin 100 unități/ml (2,8%).

Rar, insulina poate determina edeme, în special atunci când controlul metabolic inadecvat anterior este ameliorat prin tratament intensificat cu insulină.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Toujeo au fost demonstrate într-un studiu efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 18 ani. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți nu indică diferențe față de experiența în cadrul populației generale cu diabet zaharat (vezi pct. 5.1). La copiii cu vârsta sub 6 ani, nu sunt disponibile date privind siguranța provenite din studii clinice.

Alte grupe speciale de pacienți

Pe baza rezultatelor din studiile clinice, profilul de siguranță a Toujeo la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală a fost similar cu profilul de siguranță observat în cadrul populației generale (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Supradozajul insulinei poate determina hipoglicemie severă, uneori de lungă durată și care are potențial letal.

Abordare terapeutică

Episoadele ușoare de hipoglicemie pot fi tratate, de obicei, prin administrarea orală de glucide. Pot fi necesare ajustări ale dozei medicamentului, regimului alimentar sau activității fizice.

Episoadele mai severe, cu comă, convulsii sau tulburări neurologice pot fi tratate prin administrare de glucagon intramuscular/subcutanat sau de soluție concentrată de glucoză intravenos. Pot fi necesare aportul susținut de glucide și menținerea sub observație a pacientului, deoarece hipoglicemia poate să reapară după o ameliorare clinică aparentă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, insuline și analogi injectabili, cu acțiune de lungă durată, codul ATC: A10A E04.

Mecanism de acțiune

Acțiunea principală a insulinei, inclusiv a insulinei glargin, este reglarea metabolismului glucozei. Insulina și analogii săi scad valorile glicemiei prin stimularea captării periferice a glucozei, mai ales de către mușchii scheletici și țesutul adipos și prin inhibarea glucogenezei hepatice. Insulina inhibă lipoliza în adipocite, inhibă proteoliza și stimulează sinteza proteică.

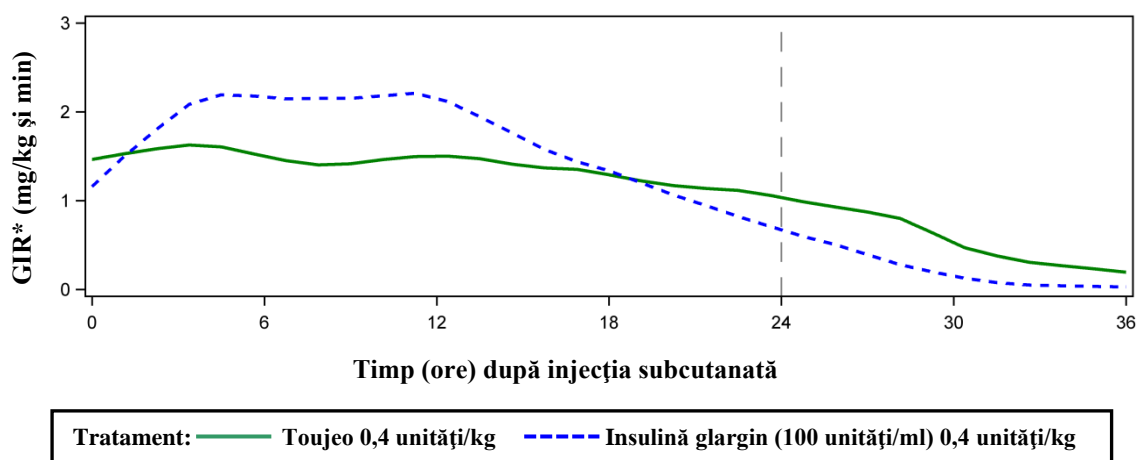
Efecte farmacodinamice

Insulina glargin este un analog de insulină umană conceput pentru a avea solubilitate scăzută la pH neutru. La pH 4, insulina glargin este complet solubilă. După administrarea injectabilă la nivelul țesutului subcutanat, soluția acidă este neutralizată, ducând la formarea unui precipitat, din care mici cantități de insulină glargin sunt eliberate continuu.

Așa cum s-a observat în studiile care utilizează tehnica „clamp”-ului euglicemic, efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, efectul Toujeo de scădere a glicemiei a fost mai stabil și mai prelungit, comparativ cu insulina glargin 100 unități/ml, după administrarea injectabilă subcutanată. Figura 1 arată rezultatele din cadrul unui studiu încrucișat, efectuat la 18 pacienți cu diabet zaharat de tip 1, timp de maximum 36 ore de la administrarea injecției. Efectul Toujeo a depășit 24 ore (până la 36 ore) la doze relevante din punct de vedere clinic.

Eliberarea mai durabilă de insulină glargin din precipitatele de Toujeo, comparativ cu insulina glargin 100 unități/ml, este atribuită reducerii cu două treimi a volumului administrat injectabil, care determină o suprafață mai mică a zonei cu precipitat.

Figura 1: Profilul activității la starea de echilibru farmacocinetic, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, în cadrul unui studiu care a utilizat tehnica „clamp”-ului euglicemic, cu durata de 36 ore



*GIR: rata de perfuzare a glucozei: reprezintă cantitatea de glucoză perfuzată pentru a menține glicemia constantă (valori medii la fiecare oră). Perioada de observație s-a încheiat la 36 ore.

Insulina glargin este metabolizată în doi metaboliți activi, M1 și M2 (vezi pct. 5.2).

Fixarea pe receptorul insulinei: studiile *in vitro* arată că afinitatea insulinei glargin și a metaboliților săi, M1 și M2, pentru receptorul uman pentru insulină este similară cu cea a insulinei umane.

Fixarea pe receptorul IGF-1: afinitatea insulinei glargin pentru receptorul uman IGF-1 este de aproximativ 5 până la 8 ori mai mare comparativ cu afinitatea insulinei umane (însă de aproximativ 70 până la 80 de ori mai mică față de afinitatea IGF-1), în timp ce M1 și M2 se fixează pe receptorul IGF-1 cu o afinitate ușor mai redusă comparativ cu insulina umană.

Concentrația totală a insulinei cu efect terapeutic (insulina glargin și metaboliții săi), determinată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, a fost mult inferioară concentrației necesare pentru ocuparea receptorului IGF-1 la jumătate din potențialul maxim și pentru activarea consecutivă a căii mitogenic-proliferative inițiate de receptorul IGF-1. Concentrațiile fiziologice ale IGF-1 endogen pot activa calea mitogenic-proliferativă; cu toate acestea, concentrațiile cu efect terapeutic determinate în timpul tratamentului cu insulină, inclusiv în tratamentul cu Toujeo, sunt considerabil mai mici față de concentrațiile cu efect farmacologic necesare pentru activarea căii IGF-1.

Într-un studiu de farmacologie clinică, s-a demonstrat că insulina glargin și insulina umană administrate injectabil intravenos sunt echipotente la aceleași doze.

Similar tuturor insulinelor, activitatea fizică și alți factori pot influența profilul de acțiune în funcție de timp al insulinei glargin.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța globală a tratamentului cu Toujeo (insulină glargin 300 unități/ml) administrat o dată pe zi din perspectiva controlului glicemic au fost comparate cu cele ale insulinei glargin 100 unități/ml administrată o dată pe zi, în studii deschise, randomizate, controlate cu tratament activ, pe grupuri paralele, cu durata până la 26 săptămâni, care au inclus 546 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și 2474 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (Tabelele 1 și 2).

Rezultatele obținute în toate studiile clinice efectuate cu Toujeo arată că scăderea valorilor HbA1c de la momentul inițial până la încheierea studiului a fost non-inferioară insulinei glargin 100 unități/ml. Scăderea valorilor glicemiei la încheierea studiului cu Toujeo a fost similară celei obținute cu insulina glargin 100 unități/ml, cu o scădere mai lentă în cazul Toujeo pe parcursul perioadei de titrare a dozei. Controlul glicemic a fost similar atunci când Toujeo a fost administrat o dată pe zi, dimineața sau seara.

Îmbunătățirea valorilor HbA1c nu a fost influențată de sex, etnie, vârstă, durata de evoluție a diabetului zaharat (<10 ani și ≥10 ani), valoarea HbA1c la momentul inițial (<8% sau ≥8%) sau valoarea indicelui de masă corporală (IMC) la momentul inițial.

La încheierea acestor studii de tip titrare la țintă, în funcție de populația de pacienți și tratamentul concomitent, în grupul tratat cu Toujeo s-a observat o doză mai mare cu 10-18% decât doza din grupul cu comparator (Tabelul 1 și 2).

Rezultatele obținute în studiile clinice efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați în asocieri fie cu un medicament antidiabetic non-insulinic, fie cu insulină administrată prandial, au demonstrat că incidența hipoglicemiei confirmate (în orice moment al zilei și nocturnă) a fost mai mică la pacienții tratați cu Toujeo, comparativ cu pacienții tratați cu insulină glargin 100 unități/ml.

Superioritatea Toujeo față de insulina glargin 100 unități/ml din perspectiva diminuării riscului de hipoglicemie nocturnă confirmată a fost evidențiată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, tratați cu insulină bazală în asocieri fie cu un medicament antidiabetic non-insulinic (reducere a riscului de 18%), fie cu insulină administrată prandial (reducere a riscului cu 21%), pe parcursul perioadei de la săptămâna a 9-a până la încheierea studiului.

Global, aceste efecte asupra riscului de apariție a hipoglicemiei au fost observate în mod constant la pacienții tratați cu Toujeo, comparativ cu pacienții tratați cu insulină glargin 100 unități/ml, indiferent de vârstă, sex, IMC și durata de evoluție a diabetului zaharat (<10 ani și ≥10 ani).

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, incidența hipoglicemiei a fost similară la pacienții tratați cu Toujeo, comparativ cu pacienții tratați cu insulină glargin 100 unități/ml (Tabelul 3).

Tabelul 1: Rezultate din studii clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 1

26 săptămâni de tratament		
	Toujeo	IGlar
Tratament asociat cu	Un analog de insulină administrat prandial	
Număr de subiecți tratați (ITT ^a)	273	273
HbA1c		
Valoare medie la momentul inițial	8,13	8,12
Modificare medie față de momentul inițial ajustată	-0,40	-0,44
Diferență medie ajustată ^b	0,04 [între -0,098 și 0,185]	
Doza de insulină bazală^c (U/kg)		
Valoare medie la momentul inițial	0,32	0,32
Modificare medie față de momentul inițial	0,15	0,09
Greutate corporală^d (kg)		
Valoare medie la momentul inițial	81,89	81,80
Modificare medie față de momentul inițial	0,46	1,02

IGlar: Insulină glargin 100 unități/ml

a ITTm: Intenție de tratament modificată

b Diferență de tratament: Toujeo– insulină glargin 100 unități/ml; [Interval de încredere 95%]

c Modificare de la momentul inițial la luna a 6-a (caz observat)

d Modificare de la momentul inițial la ultima valoare principală din luna a 6-a de tratament

Tabelul 2: Rezultate din studii clinice efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2

26 săptămâni de tratament						
	Pacienți tratați anterior cu insulină bazală		Pacienți tratați anterior cu insulină bazală		Pacienți netratați anterior cu insulină	
Tratament asociat cu	Un analog de insulină administrat prandial +/-metformină		Medicamente antidiabetice non-insulinice			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Număr de pacienți tratați ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Valoare medie la momentul inițial	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Modificare medie față de momentul inițial ajustată	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferență medie ajustată ^b	-0,03 [între -0,144 și 0,083]		-0,03 [între -0,168 și 0,099]		0,04 [între -0,090 și 0,174]	
Doza de insulină bazală^c (U/kg)						
Valoare medie la momentul inițial	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Modificare medie față de momentul inițial	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Greutate corporală^d (kg)						
Valoare medie la momentul inițial	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Modificare medie față de momentul inițial	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Insulină glargin 100 unități/ml

^a ITTm: Intenție de tratament modificată

^b Diferență de tratament: Toujeo– insulină glargin 100 unități/ml; [Interval de încredere 95%]

^c Modificare de la momentul inițial la luna a 6-a (caz observat)

^d Modificare de la momentul inițial la ultima valoare principală din luna a 6-a de tratament

Tabelul 3 – Rezumatul episoadelor de hipoglicemie din cadrul studiului clinic efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și de tip 2

Populație cu diabet zaharat	Diabet zaharat de tip 1		Diabet zaharat de tip 2		Diabet zaharat de tip 2	
	Pacienți tratați anterior cu insulină bazală		Pacienți tratați anterior cu insulină bazală		Pacienți netratați anterior cu insulină sau tratați cu insulină bazală	
Tratament asociat cu	Un analog de insulină administrat prandial		Un analog de insulină administrat prandial+/- metformină		Medicamente antidiabetice non-insulinice	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Incidența (%) hipoglicemiei severe^a (n/N total)						
Întreaga perioadă a studiului ^d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39;1,23]		RR: 0,87 [0,48;1,55]		RR: 0,82 [0,33;2,00]	
Incidența (%) hipoglicemiei confirmate^b (n/N total)						
Întreaga perioadă a studiului	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 [0,95;1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
Incidența (%) hipoglicemiei nocturne^c confirmate (n/N total)						
Din săptămâna a 9-a până la încheierea studiului	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 [0,92; 1,23]		RR: 0,79 [0,67; 0,93]		RR: 0,82 [0,68; 0,99]	

IGlar: Insulină glargin 100 unități/ml

^a Hipoglicemie severă: Episod care necesită asistență din partea unei alte persoane pentru a administra activ glucide, glucagon sau aplica alte măsuri de resuscitare.

^b Hipoglicemie confirmată: Orice hipoglicemie severă și/sau hipoglicemie confirmată de către o valoare a glicemiei $\leq 3,9$ mmol/l.

^c Hipoglicemie nocturnă: Episod care a apărut între orele 00:00 și 05:59

^d Perioadă de tratament cu durată de 6 luni

*RR: risc relativ estimat; [Interval de Încredere 95%]

Flexibilitate în privința momentului administrării

Siguranța și eficacitatea Toujeo administrat după un orar fix sau flexibil au fost, de asemenea, evaluate în 2 studii clinice randomizate, deschise, cu durată de 3 luni. Pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n=194) au fost tratați cu Toujeo administrat o dată pe zi, seara, fie la același moment al zilei (orar fix de administrare), fie într-un interval de 3 ore înainte de sau după momentul obișnuit de administrare (orar flexibil de administrare). Administrarea după un orar flexibil nu a exercitat nicio influență asupra controlului glicemic și incidenței hipoglicemiei.

Anticorpi

Rezultatele unor studii care compară Toujeo cu insulina glargin 100 unități/ml nu au indicat nicio diferență între Toujeo și insulina glargin 100 unități/ml privind eficacitatea, siguranța sau doza de insulină bazală, din perspectiva apariției de anticorpi anti-insulină.

Greutate corporală

La pacienții tratați cu Toujeo, a fost observată o modificare medie a greutății corporale mai mică de 1 kg, la încheierea perioadei cu durata de 6 luni (vezi Tabelele 1 și 2).

Rezultate obținute în cadrul unui studiu privind progresia retinopatiei diabetice

Efectele insulinei glargin 100 unități/ml (o dată pe zi) în retinopatia diabetică au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic deschis, controlat cu insulină NPH (administrată de două ori pe zi), cu durata de 5 ani, efectuat la 1024 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 la care progresia retinopatiei cu 3 sau mai multe trepte pe scala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a fost investigată cu ajutorul fotografiei de pol posterior ocular (examinarea fundului de ochi). Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește progresia retinopatiei diabetice atunci când insulina glargin 100 unități/ml a fost comparată cu insulina NPH.

Studiu privind rezultate de eficacitate și siguranță pe termen lung

Studiul ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention*) a fost un studiu multicentric, randomizat, cu model factorial 2x2, care a inclus 12537 de participanți cu risc cardiovascular ridicat (CV), cu valoarea glicemiei în condiții de repaus alimentar modificată sau cu toleranța alterată la glucoză (12% din participanți) sau cu diabet zaharat de tip 2 (tratați cu ≤ 1 medicament antidiabetic oral) (88% din participanți). Participanții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra insulină glargin 100 unități/ml (n=6264), titrată astfel încât să se atingă valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), sau îngrijire standard (n=6273).

Primul criteriu principal coroborat de evaluare a eficacității a fost perioada de timp până la apariția primului deces de cauză CV, infarct miocardic (IM) non-letal sau accident vascular cerebral non-letal, iar cel de-al doilea criteriu principal coroborat de evaluare a eficacității a fost perioada de timp până la apariția primului eveniment, indiferent care, dintre cele asociate cu primul criteriu principal coroborat sau până la procedura de revascularizare (coronariană, carotidiană sau periferică) sau până la spitalizarea pentru insuficiență cardiacă.

Criteriile finale secundare de evaluare au inclus mortalitatea pe toate cauzele de deces și un criteriu compus al complicațiilor microvasculare.

Insulina glargin 100 unități/ml nu a modificat riscul relativ de boli CV și mortalitate CV, comparativ cu îngrijirea standard. Nu au existat diferențe între insulina glargin și îngrijirea standard în ceea ce privește cele două criterii principale coroborate, oricare dintre evenimentele componente ale acestor criterii, mortalitatea pe toate cauzele de deces sau criteriul compus referitor la complicațiile microvasculare.

Doza medie de insulină glargin 100 unități/ml la încheierea studiului a fost de 0,42 U/kg. La momentul inițial, participanții au prezentat o valoare mediană a HbA1c de 6,4%, iar valorile mediane ale HbA1c în timpul tratamentului au fost cuprinse între 5,9% și 6,4% în grupul cu insulină glargin 100 unități/ml și între 6,2% și 6,6% în grupul cu îngrijire standard, pe toată durata perioadei de urmărire.

Frecvențele hipoglicemiei severe (participanți afectați pe 100 ani-participant de expunere) au fost de 1,05 pentru grupul cu insulină glargin 100 unități/ml și de 0,30 pentru grupul cu îngrijire standard, iar frecvențele hipoglicemiei non-severe confirmate au fost de 7,71 pentru grupul cu insulină glargin 100 unități/ml și de 2,44 pentru grupul cu îngrijire standard. Pe parcursul acestui studiu cu durata de 6 ani, 42% din participanții incluși în grupul cu insulină glargin 100 unități/ml nu au prezentat niciun episod de hipoglicemie.

La ultima vizită efectuată pe parcursul tratamentului, în grupul cu insulină glargin 100 unități/ml s-a evidențiat o creștere medie a greutății corporale cu 1,4 kg față de momentul inițial, iar în grupul cu îngrijire standard o scădere medie cu 0,8 kg.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța Toujeo au fost investigate într-un studiu clinic deschis, controlat, randomizat 1:1, efectuat la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1, pe o perioadă de 26 săptămâni (n=463).

Pacienții din brațul cu Toujeo au inclus 73 copii cu vârsta <12 ani și 160 adolescenți cu vârsta ≥12 ani. Toujeo administrat o dată pe zi a demonstrat o scădere similară a valorilor HbA1c și ale glicemiei în condiții de repaus alimentar, de la momentul inițial până la săptămâna 26, comparativ cu insulina glargin 100 unități/ml.

Analiza doză-răspuns a arătat că, după faza inițială de stabilire treptată a dozei, dozele ajustate în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți sunt mai mari decât la pacienții adulți la starea de echilibru.

Global, incidența hipoglicemiei la pacienții din oricare dintre categorii a fost similară în ambele grupuri de tratament, cu 97,9% dintre pacienții din grupul cu Toujeo și 98,2% din grupul cu insulină glargin 100 unități/ml care au raportat cel puțin un eveniment. În mod similar, hipoglicemia nocturnă a fost comparabilă în grupurile de tratament cu Toujeo și cu insulină glargin 100 unități/ml. Procentul de pacienți care au raportat hipoglicemie severă a fost mai mic în cazul grupului cu Toujeo, comparativ cu pacienții din grupul cu insulină glargin 100 unități/ml, 6% și, respectiv, 8,8%. Procentul de pacienți cu episoade de hiperglicemie însoțită de cetoză a fost mai mic pentru Toujeo, față de insulina glargin 100 unități/ml, 6,4% și, respectiv, 11,8%. Nu au fost identificate probleme de siguranță pentru Toujeo în ceea ce privește evenimentele adverse și parametrii standard de siguranță. Dezvoltarea de anticorpi a fost rară și nu a avut influență clinică. Datele de eficacitate și siguranță pentru copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 2 au fost extrapolate din date provenite de la adolescenți și adulți cu diabet zaharat de tip 1 și de la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2. Rezultatele susțin utilizarea Toujeo la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

La subiecții sănătoși și la pacienții diabetici, concentrațiile plasmatice ale insulinei au indicat o absorbție mai lentă și mai prelungită, care a determinat un profil concentrație-timp mai aplatizat după administrarea injectabilă subcutanată a Toujeo, comparativ cu administrarea injectabilă subcutanată de insulină glargin 100 unități/ml.

Profilurile farmacocinetice au fost concordante cu activitatea farmacodinamică a Toujeo.

Concentrația la starea de echilibru farmacocinetic în intervalul terapeutic este atinsă după 3-4 zile de administrare zilnică a Toujeo.

După administrarea injectabilă subcutanată a Toujeo, variabilitatea intraindividuală, definită ca fiind coeficientul de variație pentru expunerea la insulină în 24 ore, a fost scăzută la starea de echilibru farmacocinetic (17,4%).

Metabolizare

După administrarea injectabilă subcutanată a insulinei glargin, insulina glargin este metabolizată rapid la capătul carboxi-terminal al lanțului Beta, cu formarea a doi metaboliți activi M1 (21A-Gly-insulină) și M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulină). În plasmă, principalul compus circulant este metabolitul M1. Expunerea la M1 crește cu doza de insulină glargin administrată. Rezultatele farmacocinetice și farmacodinamice arată că efectul administrării injectabile subcutanate a insulinei glargin se bazează, în principal, pe expunerea la M1. Insulina glargin și metabolitul M2 nu au fost detectabili la marea majoritate a subiecților, iar atunci când erau detectabili, concentrația acestora a fost independentă de doza și de formularea de insulină glargin administrată.

Eliminare

În cazul administrării intravenoase, insulina glargin și insulina umană au fost comparabile din perspectiva timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea subcutanată a Toujeo este determinat de viteza de absorbție din țesutul subcutanat. Timpul de înjumătățire plasmatică a Toujeo după administrarea injectabilă subcutanată este de 18-19 ore, independent de doză.

Copii și adolescenți

Analiza privind farmacocinetica în cadrul populației a fost efectuată pentru Toujeo pe baza datelor privind concentrația metabolitului său principal M1, utilizând date provenite de la 75 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și <18 ani) cu diabet zaharat de tip 1. Greutatea corporală influențează clearance-ul Toujeo într-un mod non-liniar. În consecință, expunerea (ASC) la copii și adolescenți este puțin mai mică, comparativ cu pacienții adulți, atunci când li se administrează aceeași doză ajustată în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de zinc

Metacrezol

Glicerol

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Toujeo nu trebuie amestecat și nu trebuie diluat cu nicio altă insulină și cu niciun alt medicament. Amestecarea sau diluarea Toujeo îi modifică profilul timp/acțiune, iar amestecarea determină formarea de precipitate.

6.3 Perioada de valabilitate

Toujeo SoloStar

30 luni

Toujeo DoubleStar

24 luni

Perioada de valabilitate după prima utilizare a stiloului injector (pen-ului)

Medicamentul poate fi păstrat maxim 6 săptămâni la temperaturi sub 30°C și la distanță de căldură sau lumină directă. Stilourile injectoare (pen-urile) în curs de utilizare nu trebuie păstrate la frigider. Capacul stiloului injector (pen-ului) trebuie pus la loc pe stilou după fiecare injecție pentru a-l proteja de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de prima utilizare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela și a nu se pune lângă pereții congelatorului sau pachetul cu lichid de congelare din lada frigorifică.

A se ține stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

După prima utilizare sau când sunt transportate ca rezervă

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Stilou injector (pen) preumplut SoloStar

Cartuș (din sticlă incoloră de tip I) prevăzut cu piston gri (din cauciuc bromobutilic) și capac fără filet (din aluminiu), cu dop (din cauciuc laminat din izopren și cauciuc bromobutilic). Cartușul este fixat ireversibil într-un stilou injector (pen) jetabil. Fiecare cartuș conține 1,5 ml soluție.

Cutii cu 1, 3, 5 și 10 stilouri injectoare (pen-uri). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Acele nu sunt incluse în ambalaj.

Stilou injector (pen) preumplut DoubleStar

Cartuș (din sticlă incoloră de tip I) prevăzut cu piston negru (din cauciuc bromobutilic) și capac fără filet (din aluminiu), cu dop (din cauciuc laminat din izopren și cauciuc bromobutilic). Cartușul este fixat ireversibil într-un stilou injector (pen) jetabil. Fiecare cartuș conține 3 ml soluție.

Sunt disponibile cutii cu 1, 3, 6 (2 cutii a câte 3), 9 (3 cutii a câte 3) și 10 stilouri injectoare (pen-uri). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Acele nu sunt incluse în ambalaj.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de prima utilizare, stiloul injector (pen-ul) trebuie ținut la temperatura camerei timp de cel puțin 1 oră înainte de a se utiliza.

Înainte de a utiliza Toujeo SoloStar sau Toujeo DoubleStar stilou injector (pen) preumplut, trebuie citite cu atenție Instrucțiunile de utilizare incluse în prospect. Toujeo stilouri injectoare (pen-uri) preumplute trebuie utilizate conform recomandărilor din aceste Instrucțiuni de utilizare (vezi pct. 4.2). Pacientul trebuie instruit să efectueze un test de siguranță așa cum este descris la Pasul 3 din Instrucțiunile de Utilizare. Dacă nu procedează astfel, este posibil să nu se administreze complet doza. Dacă se întâmplă acest lucru, pacienții trebuie să crească frecvența de verificare a valorilor glicemiei și este posibil să necesite administrarea suplimentară de insulină.

Înainte de utilizare, cartușul trebuie inspectat vizual. Trebuie utilizat numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și cu consistență asemănătoare apei. Deoarece Toujeo este o soluție limpede, nu necesită agitare înaintea utilizării.

Înainte de administrarea fiecărei injecții, trebuie verificată întotdeauna eticheta insulinei, pentru a evita erorile de medicație între Toujeo și alte insuline. Concentrația „300” este evidențiată pe etichetă cu culoarea galben-auriu ca mierea (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie informați că fereastra dozei de pe stilourile injectoare (pen-urile) preumplute Toujeo SoloStar sau Toujeo DoubleStar arată numărul de unități de Toujeo care urmează să fie injectate. Nu este necesară nicio recalculare a dozei.

- Stiloul injector (pen-ul) Toujeo SoloStar conține 450 unități de Toujeo. Eliberează doze de 1-80 unități per injecție, fixată în trepte de 1 unitate.
- Stiloul injector (pen-ul) Toujeo DoubleStar conține 900 unități de Toujeo. Eliberează doze de 2-160 unități per injecție, fixată în trepte de 2 unități.
 - Pentru a reduce apariția unui posibil subdozaj, Toujeo DoubleStar este recomandat la pacienții care necesită cel puțin 20 unități pe zi.
- Dacă nu se efectuează teste de siguranță înainte de prima utilizare a unui stilou injector (pen) nou, poate apărea subdozaj cu insulină.

Nu trebuie niciodată utilizată o seringă pentru a extrage Toujeo din cartușul stiloului injector (pen-ului) preumplut, deoarece poate rezulta supradozaj sever (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.9).

Înainte de administrarea fiecărei injecții, trebuie atașat un ac nou, steril. Acele trebuie aruncate imediat după utilizare. Acele nu trebuie reutilizate. Reutilizarea acelor crește riscul de înfundare a acestora, ceea ce poate determina subdozaj sau supradozaj. De asemenea, utilizarea unui ac nou, steril, pentru fiecare injecție reduce la minimum riscul de contaminare și infecție. În eventualitatea înfundării acului, pacienții trebuie să urmeze instrucțiunile descrise la Pasul 3 din Instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Acele utilizate trebuie aruncate într-un container pentru obiecte ascuțite sau eliminate în conformitate cu reglementările locale.

Stilourile injectoare (pen-urile) goale nu trebuie niciodată reutilizate și trebuie aruncate în mod adecvat.

Pentru a preveni posibila transmitere de boli, stiloul injector (pen-ul) de insulină nu trebuie niciodată utilizat de mai mult de o persoană, nici chiar în situația în care este schimbat acul (vezi pct. 4.2).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/133/033

EU/1/00/133/034

EU/1/00/133/035

EU/1/00/133/036

EU/1/00/133/037

EU/1/00/133/038

EU/1/00/133/039

EU/1/00/133/040

EU/1/00/133/041

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iunie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 februarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.