

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Toujeo 300 unità/ml SoloStar soluzione iniettabile in una penna pre-riempita
Toujeo 300 unità/ml DoubleStar soluzione iniettabile in una penna pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 300 unità di insulina glargine* (equivalenti a 10,91 mg).

Penna SoloStar

Ogni penna contiene 1,5 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 450 unità.

Penna DoubleStar

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 900 unità.

* L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Toujeo è un'insulina basale da somministrare una volta al giorno a qualsiasi ora della giornata, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere adattato in base alla risposta individuale.

Nel diabete mellito di tipo 1, Toujeo deve essere associato ad insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, Toujeo può essere somministrato anche insieme ad altri medicinali anti-iperglicemici.

La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità si riferiscono solo a Toujeo e non corrispondono alle unità internazionali (UI) né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).

Flessibilità nell'orario di somministrazione

Quando necessario, i pazienti possono assumere Toujeo fino a 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione abituale (vedere paragrafo 5.1).

Ai pazienti che dimenticano una dose, si consiglia di controllare la glicemia e di riprendere quindi lo schema posologico una volta al giorno. I pazienti devono essere informati di non iniettare una dose doppia per compensare una dose dimenticata.

Inizio del trattamento

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

Toujeo deve essere usato una volta al giorno con l'insulina prandiale, e richiede aggiustamenti individuali della dose.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

La dose iniziale raccomandata è di 0,2 unità/kg, seguita da aggiustamenti individuali della dose.

Passaggio tra insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo

L'insulina glargine 100U/ml e Toujeo non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili.

- Quando si passa da insulina glargine 100 U/ml a Toujeo, ciò può essere effettuato sulla base di unità per unità, ma una dose più alta di Toujeo (approssimativamente 10-18%) potrebbe essere necessaria per raggiungere gli intervalli prefissati per i livelli di glicemia.
- Quando si passa da Toujeo a insulina glargine 100U/ml, la dose dovrebbe essere ridotta (approssimativamente del 20%) per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina all'altro e nelle prime settimane successive.

Passaggio da altre insuline basali a Toujeo

Quando si passa da un regime terapeutico a base di un'insulina ad azione intermedia o a lunga durata ad un regime con Toujeo, può essere necessario un cambiamento della dose di insulina basale e il trattamento anti-iperglicemico concomitante può richiedere aggiustamenti (dose e tempi di somministrazione delle insuline regolari aggiuntive o di analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali anti-iperglicemici non insulinici).

- Il passaggio da insuline basali, somministrate una volta al giorno, a Toujeo somministrato una volta al giorno può essere effettuato da unità ad unità in base alla dose di insulina basale precedente.
- In caso di passaggio da insuline basali somministrate due volte al giorno a Toujeo somministrato una volta al giorno, la dose iniziale raccomandata di Toujeo è pari all'80% della dose totale di insulina basale che viene interrotta.

I pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina con Toujeo.

Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive.

Può verificarsi che in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose.

L'aggiustamento della dose può essere necessario anche in caso, ad esempio, di cambiamenti nel peso del paziente o nel suo stile di vita, nell'orario di somministrazione o se si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipoglicemia o all'iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da Toujeo a insuline basali

Si raccomanda supervisione medica con controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina all'altro e nelle prime settimane successive.

Fare riferimento alle informazioni di prescrizione del medicinale al quale il paziente sta passando.

Popolazioni particolari

Toujeo può essere usato negli anziani e in pazienti con insufficienza renale ed epatica, in adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età.

Popolazione anziana (≥ 65 anni)

Negli anziani il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante del fabbisogno insulinico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Insufficienza renale

Nei pazienti affetti da insufficienza renale il fabbisogno insulinico può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico (vedere paragrafi 4.8).

Insufficienza epatica

È possibile che in pazienti affetti da insufficienza epatica il fabbisogno insulinico diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico.

Popolazione pediatrica

Toujeo può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 6 anni sulla base degli stessi principi adottati per i pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). Quando si passa dall'insulina basale a Toujeo, la riduzione della dose di insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, al fine di mimizzare il rischio di ipoglicemia (vedi paragrafo 4.4).

La sicurezza e l'efficacia di Toujeo nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Toujeo è esclusivamente per uso sottocutaneo.

Toujeo viene somministrato per via sottocutanea, mediante iniezione nella parete addominale, nel deltoide o nella coscia. È necessario sottoporre a rotazione i siti di iniezione all'interno di una data area tra un'iniezione e la successiva per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Toujeo non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di Toujeo dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia.

Toujeo non deve essere usato in pompe di infusione per insulina.

Toujeo è disponibile in due penne pre-riempite. La finestrella della dose mostra il numero di unità di Toujeo da iniettare. Le penne pre-riempite Toujeo SoloStar e Toujeo DoubleStar sono state progettate in modo specifico per Toujeo, per entrambe le penne non è richiesto alcun calcolo della dose.

Prima di utilizzare la penna pre-riempita Toujeo SoloStar o la penna pre-riempita Toujeo DoubleStar è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

Con la penna pre-riempita Toujeo SoloStar può essere iniettata una dose di 1-80 unità per singola iniezione, con incrementi di 1 unità.

Con la penna pre-riempita Toujeo DoubleStar può essere iniettata una dose di 2-160 unità per singola iniezione, con incrementi di 2 unità.

Quando si cambia da Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, se la dose precedente del paziente era un numero dispari (per esempio 23 unità), allora la dose deve essere aumentata o diminuita di 1 unità (per esempio 24 o 22 unità).

Toujeo DoubleStar penna pre-riempita è raccomandata per pazienti che richiedono almeno 20 unità al giorno (vedere paragrafo 6.6).

Toujeo non deve essere prelevato dalla cartuccia della penna pre-riempita Toujeo SoloStar o della penna pre-riempita Toujeo DoubleStar con una siringa, in tal caso potrebbe verificarsi un sovradosaggio grave (vedere paragrafi 4.4, 4.9 e 6.6).

Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4 e 6.6).

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie le penne di insulina non devono essere mai condivise con nessun altro, anche quando l'ago è stato cambiato (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Toujeo non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda invece l'insulina regolare somministrata per via endovenosa.

Se il controllo glicemico è insufficiente o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono valutare l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose.

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Ipoglicemia

Il tempo di insorgenza degli episodi di ipoglicemia dipende dal profilo di azione dell'insulina utilizzata e può quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento.

Si devono prendere precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia).

I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia diminuiscono. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti:

- con marcato miglioramento del controllo glicemico,
- nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente,
- anziani,
- che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana,
- con neuropatia autonoma,
- con una lunga storia di diabete,

- che soffrono di disturbi psichiatrici,
- che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Tali situazioni possono provocare ipoglicemia grave (e possibile perdita di conoscenza) prima che il paziente ne sia consapevole.

L'effetto prolungato dell'insulina glargine può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia.

L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Questi fattori includono:

- variazione dell'area di iniezione,
- miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress),
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato,
- disturbi intercorrenti (ad esempio vomito, diarrea),
- assunzione inadeguata di cibo,
- omissione di pasti,
- consumo di alcool,
- disordini non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza corticosurrenale o dell'ipofisi anteriore),
- trattamento concomitante con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5)

Passaggio tra insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo

Poiché l'insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo non sono bioequivalenti e non sono interscambiabili, il passaggio potrebbe richiedere un cambiamento nella dose e deve essere fatto sotto stretto controllo medico.

Passaggio tra altre insuline e Toujeo

Il passaggio di un paziente tra un altro tipo o marca di insulina e Toujeo deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di dosaggio, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata d'azione, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione possono rendere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Malattie intercorrenti

Le malattie intercorrenti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni, e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. Il fabbisogno insulinico di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, se pure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai sospendere completamente la somministrazione di insulina.

Anticorpi anti-insulina

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

Associazione di Toujeo e pioglitazone

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

Prevenzione di errori terapeutici

Sono stati riportati errori terapeutici in cui altre insuline, in particolare insuline ad azione rapida, sono state accidentalmente somministrate al posto di insuline ad azione prolungata. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori terapeutici fra Toujeo e altre insuline (vedere paragrafo 6.6).

Per evitare errori di dosaggio e potenziale sovradosaggio, i pazienti devono essere istruiti a non utilizzare mai una siringa per prelevare Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) dalla penna pre-riempita Toujeo SoloStar o dalla penna pre-riempita Toujeo DoubleStar (vedere paragrafo 4.9 e 6.6).

Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. I pazienti devono essere istruiti a non riutilizzare gli aghi. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio. Nell'eventualità di un ago ostruito, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nel punto 3 delle istruzioni per l'uso allegate al foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

I pazienti devono verificare visivamente il numero di unità selezionate sul contatore delle dosi della penna. E' necessario informare, i pazienti non vedenti o ipovedenti, di chiedere aiuto/assistenza ad altre persone dotate di vista buona e addestrate all'uso del dispositivo insulinico.

Vedere anche il paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione".

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerose sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine.

Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali anti-iperglicemici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati e antibiotici sulfonamidi.

Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni e progestinici, derivati della fenotiazina, somatropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi.

Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia.

Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esiste esperienza clinica sull'uso di Toujeo in donne in gravidanza.

Per l'insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte

con un medicinale contenente insulina glargine 100 unità/ml) indica che l'insulina glargine non causa effetti avversi specifici sulla gravidanza né specifiche malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva. L'uso di Toujeo durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.

È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un buon controllo metabolico durante tutto il corso della gravidanza, per prevenire esiti avversi associati ad iperglicemia. Il fabbisogno di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, il fabbisogno di insulina diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale.

Allattamento

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

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari).

È opportuno consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano, in particolare a coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici condotti con Toujeo (vedere paragrafo 5.1) e durante l'esperienza con insulina glargine 100 unità/ml.

L'ipoglicemia, che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto al fabbisogno.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate osservate negli studi clinici sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$; non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del				Reazioni		

sistema immunitario				allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia					
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia	
Patologie dell'occhio				Compromissione della visione Retinopatia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Lipoipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosi cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nel sito d'iniezione		Edema		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o gravi possono costituire una minaccia per la vita.

In molti pazienti i segni ed i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione ed i relativi sintomi.

Disturbi del sistema immunitario

Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (e all'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita. Negli studi clinici con Toujeo in pazienti adulti, l'incidenza di reazioni allergiche era simile nei pazienti trattati con Toujeo (5,3%) e nei pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml (4,5%).

Patologie dell'occhio

Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino.

Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si può verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito d'iniezione, che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito d'iniezione all'interno di una data area di iniezione può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Reazioni nel sito d'iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline nel sito d'iniezione di solito si risolve nel giro di alcuni giorni o settimane. Negli studi di Toujeo in pazienti adulti, l'incidenza di reazioni nel sito d'iniezione era simile nei pazienti trattati con Toujeo (2,5%) e nei pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml (2,8%).

Raramente l'insulina può causare edema, in particolare se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Toujeo sono state dimostrate in uno studio in bambini di età compresa tra 6 e meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1). I dati di sicurezza dello studio clinico non sono disponibili per i bambini sotto i 6 anni.

Altre popolazioni speciali

In base ai risultati degli studi clinici, il profilo di sicurezza di Toujeo nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale è simile a quello della popolazione generale (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia grave, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita.

Trattamento

Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico.

Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici o compromissione neurologica possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati prolungato e tenere sotto osservazione il paziente, poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, a lunga durata d'azione. Codice ATC: A10A E04.

Meccanismo d'azione

L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assorbimento periferico di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica.

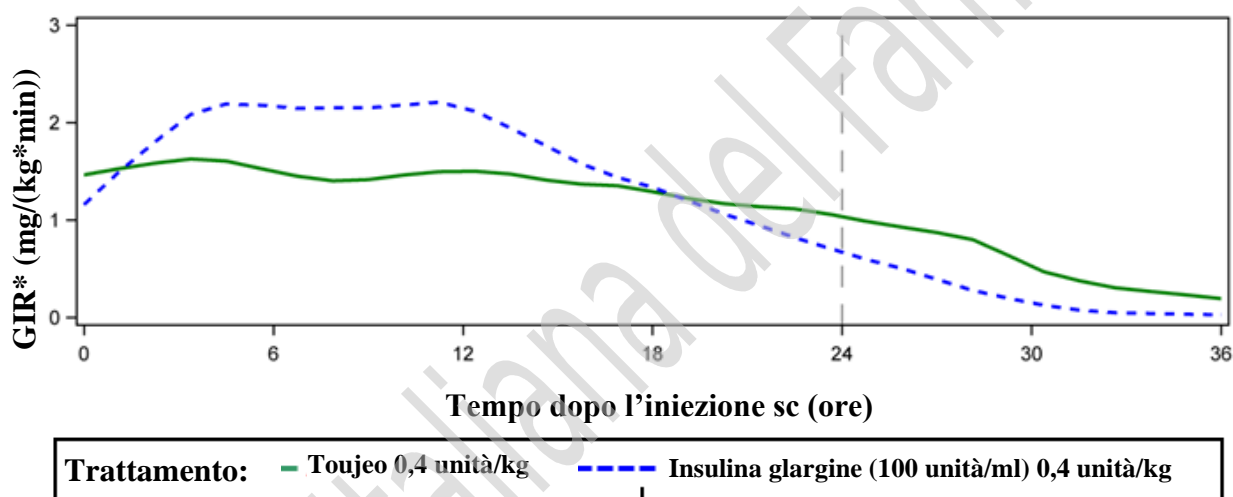
Effetti farmacodinamici

L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana progettato per avere bassa solubilità a pH neutro. A pH 4 l'insulina glargine è completamente solubile. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di un precipitato, dal quale sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine.

Come osservato in studi con clamp euglicemico in pazienti con diabete di tipo 1, l'effetto ipoglicemizzante di Toujeo, è più stabile e prolungato rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml dopo iniezione sottocutanea. La Figura 1 illustra i risultati di uno studio di crossover su 18 pazienti con diabete tipo 1 condotto per un massimo di 36 ore dopo l'iniezione. L'effetto di Toujeo superava le 24 ore (fino a 36 ore) a dosi clinicamente rilevanti.

Il rilascio più prolungato di insulina glargine dal precipitato di Toujeo rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml è attribuibile alla riduzione del volume di iniezione di due terzi, che determina un'area superficiale inferiore del precipitato.

Figura 1: Profilo di attività allo stato stazionario in pazienti con diabete di tipo 1 in uno studio di 36 ore con clamp euglicemico



*GIR: velocità di infusione del glucosio: determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli plasmatici di glucosio (valori medi orari). La durata del periodo di osservazione era di 36 ore.

L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2).

Legame ai recettori insulinici: studi *in vitro* indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore dell'insulina umana è simile a quella dell'insulina umana.

Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana.

La concentrazione terapeutica totale di insulina (insulina glargine e suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella necessaria per l'occupazione semi massimale del recettore IGF-1 e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte del recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con Toujeo, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1.

Uno studio di farmacologia clinica ha dimostrato che l'insulina glargine e l'insulina umana per via endovenosa sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi.

Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'attività fisica e da altre variabili.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica complessive di Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) una volta al giorno sul controllo glicemico sono state confrontate con quelle dell'insulina glargine 100 unità/ml una volta al giorno in studi in aperto, randomizzati, con controllo attivo, paralleli, della durata massima di 26 settimane, che hanno incluso 546 pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2474 pazienti con diabete mellito di tipo 2 (Tabelle 1 e 2).

I risultati di tutte le sperimentazioni cliniche condotte su Toujeo indicano che le riduzioni dell'HbA1c dal basale alla conclusione dello studio erano non inferiori a quelle dell'insulina glargine 100 unità/ml. Le riduzioni del glucosio plasmatico alla fine della sperimentazione con Toujeo erano simili a quelle osservate con insulina glargine 100 unità/ml, con una riduzione più graduale durante il periodo di titolazione nel caso di Toujeo. Il controllo glicemico era simile se Toujeo veniva somministrato una volta al giorno al mattino o alla sera.

Il miglioramento dell'HbA1c non era influenzato da sesso, etnia, età, durata del diabete (<10 anni e ≥10 anni), valore basale dell'HbA1c (<8% o ≥8%) o indice di massa corporea (body mass index, BMI) basale.

Alla fine di queste sperimentazioni "treat-to-target", una dose più alta del 10-18% è stata osservata nel gruppo Toujeo rispetto al gruppo di riferimento, a seconda della popolazione di pazienti e della terapia concomitante.

I risultati delle sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che l'incidenza di ipoglicemia confermata (in qualsiasi momento del giorno e della notte) era inferiore nei pazienti trattati con Toujeo rispetto ai pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml, in pazienti con diabete di tipo 2 trattati in associazione con medicinali anti-iperglicemici non insulinici o insulina prandiale. La superiorità di Toujeo rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml nel ridurre il rischio di ipoglicemia notturna confermata è stata dimostrata in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basale in associazione a medicinali anti-iperglicemici non insulinici (riduzione del rischio del 18%) o insulina prandiale (riduzione del rischio del 21%) durante nel periodo settimana 9 fino alla fine dello studio.

In generale, questi effetti sul rischio di ipoglicemia sono stati osservati coerentemente a prescindere dall'età, dal sesso, dal BMI e dalla durata del diabete (<10 anni e ≥10 anni) nei pazienti trattati con Toujeo rispetto ai pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml.

Nei pazienti con diabete di tipo 1 l'incidenza di ipoglicemia era simile nei pazienti trattati con Toujeo rispetto ai pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml (Tabella 3).

Tabella 1: Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1

26 settimane di trattamento		
	Toujeo	IGlar
Trattamento in associazione con	Analogo dell'insulina prandiale	
Numero di soggetti trattati (mITT ^a)	273	273
HbA1c		
Media basale	8,13	8,12
Variazione media aggiustata rispetto al basale	-0,40	-0,44
Differenza media aggiustata ^b	0,04 [da -0,098 a 0,185]	

26 settimane di trattamento		
	Toujeo	IGlar
Dose totale di insulina^c (U/kg)		
Media basale	0,32	0,32
Variazione media rispetto al basale	0,15	0,09
Peso corporeo^d (kg)		
Media basale	81,89	81,80
Variazione media rispetto al basale	0,46	1,02

IGlar: insulina glargine 100 unità/ml

a mITT: intention-to-treat modificata

b Differenza tra trattamenti: Toujeo-insulina glargine 100 unità/ml; [intervallo di confidenza al 95%]

c Variazione dal basale al mese 6 (caso osservato)

d Variazione dal basale all'ultimo valore durante il trattamento a 6 mesi

Tabella 2: Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2

26 settimane di trattamento						
Trattamento in associazione con	Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Pazienti precedentemente naïve all'insulina	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
analogo dell'insulina prandiale +/- metformina			Medicinali anti-iperglicemici non insulinici			
Numero di pazienti trattati ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Media basale	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Variazione media aggiustata rispetto al basale	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Differenza media aggiustata ^b	-0,03 [da -0,144 a 0,083]		-0,03 [da -0,168 a 0,099]		0,04 [da -0,090 a 0,174]	
Dose di insulina basale^c (U/kg)						
Media basale	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Variazione media rispetto al basale	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Peso corporeo^d (kg)						
Media basale	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Variazione media rispetto al basale	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: insulina glargine 100 unità/ml

a mITT: intention-to-treat modificata

b Differenza tra trattamenti: Toujeo-insulina glargine 100 unità/ml; [intervallo di confidenza al 95%]

c Variazione dal basale al mese 6 (caso osservato)

d Variazione dal basale all'ultimo valore durante il trattamento a 6 mesi

Tabella 3: Riassunto degli episodi ipoglicemici degli studi clinici in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e tipo 2

Popolazione diabetica	Diabete mellito di tipo 1 Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Diabete mellito di tipo 2 Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Diabete mellito di tipo 2 Pazienti precedentemente naïve all'insulina o trattati con insulina basale	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Trattamento in combinazione	Analogo dell'insulina prandiale		Analogo dell'insulina prandiale+/-metformina		Medicinali anti-iperglicemici non insulinici	
Incidenza (%) di ipoglicemia grave^a (n/ N Totale)						
Intero periodo dello studio ^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*: <i>0,69 [0,39;1,23]</i>		RR: <i>0,87 [0,48;1,55]</i>		RR: <i>0,82 [0,33;2,00]</i>	
Incidenza (%) di ipoglicemia confermata^b (n N /Totale)						
Intero periodo dello studio	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: <i>1,00 [0,95;1,04]</i>		RR: <i>0,93 [0,88; 0,99]</i>		RR: <i>0,89 [0,83; 0,96]</i>	
Incidenza (%) di ipoglicemia notturna confermata^c (n N /Totale)						
Dalla settimana 9 alla fine del periodo dello studio	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: <i>1,06 [0,92;1,23]</i>		RR: <i>0,79 [0,67;0,93]</i>		RR: <i>0,82 [0,68;0,99]</i>	

IGlar: Insulina glargine 100 unità/ml

^a Ipoglicemia grave: episodio che richiede assistenza da parte di un'altra persona per somministrare attivamente carboidrati, glucagone o intraprendere altri interventi di rianimazione.

^b Ipoglicemia confermata: qualsiasi episodio ipoglicemico grave e/o episodio ipoglicemico confermato mediante valori della glicemia ≤ 3.9 mmol/l.

^c Ipoglicemia notturna: episodio verificatosi tra 00:00 e le 05:59

^d Periodo di trattamento di 6 mesi

*RR: rischio relativo stimato; [intervallo di confidenza 95%]

Flessibilità nell'orario di somministrazione

La sicurezza e l'efficacia di Toujeo somministrato ad un orario fisso o flessibile sono state valutate anche in due studi clinici randomizzati in aperto per 3 mesi. Pazienti con diabete di tipo 2 (n=194) hanno ricevuto Toujeo una volta al giorno alla sera, sia alla stessa ora (orario fisso di somministrazione) o entro 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione abituale (orario flessibile). La somministrazione con orario flessibile non ha fatto rilevare alcuna differenza sul controllo glicemico e sull'incidenza di ipoglicemia.

Anticorpi

I risultati degli studi di confronto tra Toujeo e insulina glargine 100 unità/ml non hanno indicato alcuna differenza in termini di sviluppo di anticorpi anti-insulina, efficacia, sicurezza o dosi di insulina basale tra Toujeo e l'insulina glargine 100 unità/ml.

Peso corporeo

È stata osservata una variazione ponderale media inferiore a 1 kg al termine del periodo di 6 mesi nei pazienti trattati con Toujeo (vedere le Tabelle 1 e 2).

Risultati di uno studio sulla progressione della retinopatia diabetica

Gli effetti dell'insulina glargine 100 unità/ml (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con insulina NPH (insulina NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1.024 pazienti con diabete di tipo 2 nei quali la progressione della retinopatia di 3 o più punti in base alla scala dello studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus oculi. Non sono state osservate differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica nel confronto tra insulina glargine 100 unità/ml e insulina NPH.

Studio degli esiti di efficacia e di sicurezza a lungo termine

Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) era uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con ridotta glicemia a digiuno (impaired fasting glucose, IFG) o ridotta tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance, IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 (trattati con ≤ 1 agente antidiabetico orale) (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine 100 unità/ml (n=6.264), titolata per raggiungere glucosio plasmatico a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), o a terapia standard (n=6.273).

Il primo risultato co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico (IM) non fatale, o ictus non fatale, e il secondo risultato co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi co-primari, o di una procedura di rivascularizzazione (coronarica, carotidea o periferica) o di una ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare.

L'insulina glargine 100 unità/ml non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non sono state evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due risultati co-primari, per ogni end-point componente i suddetti risultati, per la mortalità per tutte le cause o per il risultato composito microvascolare.

La dose media di insulina glargine 100 unità/ml alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. Al basale, i partecipanti avevano un valore mediano di HbA1c di 6,4% e valori mediani di HbA1c durante il trattamento compresi fra 5,9 e 6,4% nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo della terapia standard durante tutto il periodo di follow-up.

I tassi di ipoglicemia grave (partecipanti interessati dall'evento per 100 anni persona di esposizione) erano 1,05 nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non grave confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico.

All'ultima visita durante il trattamento è stato osservato, rispetto al basale, un aumento ponderale medio di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml ed una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo della terapia standard.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Toujeo sono state studiate in uno studio clinico controllato randomizzato in aperto 1: 1, in bambini e in adolescenti con diabete mellito di tipo 1 per un periodo di 26 settimane (n = 463). I pazienti nel gruppo Toujeo includevano 73 bambini di età < 12 e 160 bambini di età ≥ 12 anni. Toujeo somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di HbA1c e di FPG dal basale alla settimana 26 rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml.

L'analisi dose-risposta ha mostrato che dopo la fase iniziale di titolazione, le dosi aggiustate per il peso corporeo nei pazienti pediatrici sono più elevate che nei pazienti adulti allo stato stazionario.

Nel complesso, l'incidenza nei pazienti di ipoglicemia di qualsiasi categoria era simile in entrambi i gruppi di trattamento, con il 97,9% dei pazienti nel gruppo Toujeo e il 98,2% nel gruppo insulina glargine 100 unità/mL che hanno riportato almeno un evento. Allo stesso modo, l'ipoglicemia notturna era paragonabile nei gruppi di trattamento Toujeo e insulina glargine 100 unità/ml. La percentuale di pazienti che hanno riportato un'ipoglicemia grave è stata inferiore nei pazienti del gruppo Toujeo rispetto ai pazienti del gruppo di insulina glargine 100 unità/mL, rispettivamente il 6% e l'8,8%. La percentuale di pazienti con episodi di iperglicemia con chetosi era inferiore per Toujeo rispetto a insulina glargine 100 unità/ml, rispettivamente il 6,4% e l'11,8%. Non sono stati identificati problemi di sicurezza con Toujeo in relazione agli eventi avversi e ai parametri di sicurezza standard. Lo sviluppo di anticorpi era scarso e non aveva alcun impatto clinico. I dati di efficacia e sicurezza per i pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati relativi a pazienti adolescenti e adulti con diabete mellito di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'impiego di Toujeo nei pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e più prolungato, che determinava un profilo della concentrazione nel tempo più piatto, dopo iniezione sottocutanea di Toujeo rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml.

I profili farmacocinetici erano compatibili con l'attività farmacodinamica di Toujeo.

Si raggiunge un livello allo stato stazionario compreso nell'intervallo terapeutico dopo 3-4 giorni di somministrazione giornaliera di Toujeo.

Dopo l'iniezione sottocutanea di Toujeo, la variabilità intra-soggetto, definita come il coefficiente di variazione per l'esposizione all'insulina nelle 24 ore, era bassa allo stato stazionario (17,4%).

Biotrasformazione

Dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di insulina glargine somministrata. I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose somministrata e dalla formulazione di insulina glargine.

Eliminazione

Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili.

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Toujeo è determinata dalla velocità di assorbimento dal tessuto sottocutaneo. L'emivita di Toujeo dopo iniezione sottocutanea è di 18-19 ore indipendentemente dalla dose.

Popolazione pediatrica

L'analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta per Toujeo sulla base dei dati di concentrazione del suo metabolita principale M1 utilizzando dati di 75 soggetti pediatrici (dai 6 a meno di 18 anni di età) con diabete di tipo 1. Il peso corporeo influisce sulla clearance di Toujeo in

modo non lineare. Di conseguenza, l'esposizione (AUC) nei pazienti pediatrici è lievemente inferiore rispetto ai pazienti adulti quando ricevono la stessa dose aggiustata per il peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di zinco
Meta-cresolo
Glicerolo
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Toujeo non deve essere miscelato o diluito con alcun altro tipo di insulina o medicinale. La miscelazione o la diluizione di Toujeo possono modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione ne provoca precipitazione.

6.3 Periodo di validità

Toujeo SoloStar
30 mesi.

Toujeo DoubleStar
24 mesi.

Validità dopo il primo utilizzo della penna

Il medicinale può essere conservato per un massimo di 6 settimane ad una temperatura inferiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima del primo utilizzo

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare o mettere a diretto contatto con il comparto del congelatore o con buste refrigeranti.
Conservare la penna pre-riempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo il primo utilizzo o in caso di trasporto come riserva

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Penna SoloStar

Cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo grigio (gomma bromobutilica) e una capsula ghierata (alluminio) con tappo (laminato di isoprene e gomma bromobutilica). La cartuccia è sigillata all'interno di un iniettore della penna monouso. Ogni cartuccia contiene 1,5 ml di soluzione.

Sono disponibili confezioni da 1, 3, 5 e 10 penne. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

Penna DoubleStar

Cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo nero (gomma bromobutilica) e una capsula ghierata (alluminio) con tappo (laminato di isoprene e gomma bromobutilica). La cartuccia è sigillata all'interno di un iniettore della penna monouso. Ogni cartuccia contiene 3 ml di soluzione.

Sono disponibili confezioni da 1, 3, 6 (2 confezioni da 3), 9 (3 confezioni da 3) e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per almeno 1 ora.

Prima di utilizzare le penne pre-riempite Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo. Le penne pre-riempite Toujeo devono essere usate come raccomandato nelle istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere istruiti ad effettuare un test di sicurezza come descritto al passaggio 3 delle istruzioni per l'uso. Se non effettuano il test, potrebbe non essere erogata la dose completa. In questo caso i pazienti, dovranno aumentare la frequenza dei controlli della glicemia e potrebbe essere necessario somministrare insulina aggiuntiva.

La cartuccia deve essere controllata prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché Toujeo è una soluzione limpida, non richiede risospensione prima dell'uso.

Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione, per evitare errori di somministrazione del medicinale fra Toujeo e altre insuline. La concentrazione "300" è evidenziata in giallo oro sull'etichetta (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati che il contatore della dose della penna pre-riempita Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar mostra il numero di unità di Toujeo da iniettare. Non è richiesto alcun calcolo della dose.

- La penna Toujeo SoloStar contiene 450 unità di Toujeo. Questa eroga dosi da 1-80 unità per iniezione, con incrementi di 1 unità.
- La penna Toujeo DoubleStar contiene 900 unità di Toujeo. Questa eroga dosi da 2-160 unità per iniezione, con incrementi di 2 unità.
 - Per ridurre il potenziale sottodosaggio, Toujeo DoubleStar è raccomandato per pazienti che richiedono almeno 20 unità al giorno.
- Se i test di sicurezza non vengono eseguiti prima del primo utilizzo di una nuova penna, si può verificare un sottodosaggio dell'insulina.

Toujeo non deve essere mai prelevato dalla cartuccia della penna pre-riempita SoloStar con una siringa in quanto può verificarsi un sovradosaggio grave (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.9).

Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. Gli aghi devono essere eliminati immediatamente dopo l'uso. Gli aghi non devono essere riutilizzati. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio. L'uso di un nuovo ago sterile per ciascuna iniezione riduce al minimo il rischio di contaminazione e di infezione. Nell'eventualità di un ago bloccato, il paziente deve seguire le istruzioni descritte nel punto 3 delle istruzioni per l'uso allegate al foglio illustrativo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Gli aghi usati devono essere gettati in un contenitore resistente alla perforazione o smaltiti secondo la normativa locale vigente.

Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate correttamente.

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, le penne di insulina non devono essere condivise con nessun altro, anche quando l'ago è stato cambiato (vedere paragrafo 4.2).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/133/033
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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Giugno 2000

Data del rinnovo più recente: 17 Febbraio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- ### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Toujeo 300 unità/ml in ogni Stato Membro il titolare AIC deve concordare, con le Autorità Competenti Locali, il contenuto e il formato del programma educativo, incluso la comunicazione ai media, le modalità di distribuzione, e gli altri aspetti.

Il titolare AIC si deve adoperare affinché, in ogni Stato Membro in cui Toujeo 300 ml/ml è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere o dispensare Toujeo 300 unità/ml, così come tutti i pazienti o i loro delegati, che sia previsto che usino Toujeo 300 unità/ml, abbiano il materiale educativo riguardante il/i rischi di eventuali errori terapeutici (passaggio tra 100 unità/ml e 300 unità/ml senza aggiustamento della dose)

I materiali educativi sono composti da:

- una guida per gli operatori sanitari,
- una guida per il paziente/chi li assiste (opuscolo per il paziente)

I materiali educativi per gli operatori sanitari devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Dettagli su come minimizzare la problematica di sicurezza, evidenziati dalle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio, attraverso un monitoraggio ed una gestione appropriata.
- L'insulina glargine 100 unità/ml e l'insulina glargine 300 unità/ml (Toujeo SoloStar e Toujeo DoubleStar) non sono bioequivalenti e non sono quindi intercambiabili senza aggiustamento della dose.
- L'aggiustamento della dose è necessario quando i pazienti passano da un dosaggio ad un altro:
 - Dopo la titolazione, in media una dose di insulina basale più alta del 10-18% è necessaria per raggiungere gli intervalli prefissati per i livelli di glicemia quando si usa la formulazione di 300 unità/ml rispetto a quella di 100 unità/ml
 - Il passaggio dalla concentrazione 300 unità/ml a 100 unità/ml può portare ad un aumentato rischio di eventi ipoglicemici, principalmente nella prima settimana dopo il passaggio. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che stanno cambiando il regime di insulina basale da una somministrazione giornaliera di Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) ad un regime una volta al giorno con insulina glargine 100 unità/ml devono ridurre la loro dose del 20%.
 - Quando si passa da un regime di trattamento con una insulina intermedia o a lunga durata d'azione ad un regime con Toujeo, un cambiamento della dose di insulina basale potrebbe essere richiesto e potrebbe essere necessario un aggiustamento del trattamento anti-iperglicemico concomitante. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive.
- Messaggi chiave da trasmettere durante la consulenza al paziente:
 - I pazienti devono essere informati che l'insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo non sono intercambiabili ed è necessario effettuare un aggiustamento della dose
 - Il controllo della glicemia da parte dei pazienti è necessario durante il passaggio e nelle settimane iniziali.
- Istruzioni su come segnalare errori terapeutici o eventi avversi: dettagli per la segnalazione nazionale aggiunti a livello di paese.
- Altro: la guida per gli operatori sanitari evidenzia anche la distinzione tra le diverse presentazioni di Toujeo:
 - L'insulina glargine 300 unità/ml è disponibile in due diverse presentazioni: Toujeo SoloStar (penna pre-riempita/450 unità da 1,5 ml) e Toujeo DoubleStar (penna pre-riempita/900 unità da 3 ml).
 - L'incremento della dose in Toujeo SoloStar è di una unità e l'incremento della dose in DoubleStar è di 2 unità.
 - La dose erogata è quella mostrata nella finestrella della dose.

Il materiale educativo per i pazienti/chi li assiste (opuscolo per il paziente) deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Una descrizione dettagliata delle modalità utilizzate per l'autosomministrazione dell'insulina glargine:

- L'insulina glargine 100 unità/ml e l'insulina glargine 300 unità/ml (ToujeoSoloStar e Toujeo DoubleStar) non sono bioequivalenti e quindi non sono interscambiabili senza un aggiustamento della dose.
- Il passaggio da una terapia insulinica ad un'altra deve essere fatta solamente quando prescritta dal proprio medico
- La nuova dose raccomandata dal proprio medico deve essere sempre seguita
- La glicemia deve essere strettamente monitorata durante il passaggio e nelle prime settimane successive.
- I pazienti devono consultare il medico per ulteriori informazioni.
- I pazienti devono segnalare errori terapeutici o qualsiasi effetto indesiderato. Dettagli per la segnalazione nazionale aggiunti a livello di paese.
- L'insulina glargine 300 unità/ml è disponibile in due diverse presentazioni:
Toujeo SoloStar (penna pre-riempita/450 unità da 1,5 ml) e Toujeo DoubleStar (penna pre-riempita/900 unità da 3 ml). L'incremento della dose in Toujeo SoloStar è di una unità e l'incremento della dose in Toujeo DoubleStar è di 2 unità. La dose erogata è quella mostrata nella finestrella della dose.

I destinatari e le modalità della distribuzione di tutti questi materiali sono da concordare a livello di Stato Membro. Il titolare AIC deve concordare il testo finale e il contesto del materiale educativo per l'operatore sanitario e i pazienti insieme ad un piano di comunicazione, con la Autorità Nazionali Competenti in ogni Stato Membro prima del lancio del medicinale.