

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toujeo SoloStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Toujeo DoubleStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 300 jednostek insuliny glargine* (co odpowiada 10,91 mg).

Wstrzykiwacz SoloStar

Każdy wstrzykiwacz zawiera 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 450 jednostkom.

Wstrzykiwacz DoubleStar

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 900 jednostkom.

*Insulina glargine jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).
Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Toujeo jest insuliną bazalną przeznaczoną do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale najlepiej zawsze o tej samej porze.

Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i (lub) szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Toujeo i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1).

Elastyczność pory podawania

W razie potrzeby istnieje możliwość zmiany czasu podawania produktu leczniczego Toujeo, do 3 godzin przed lub po ustalonej porze podawania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego zaleca się pomiar stężenia cukru we krwi, a następnie postępowanie według ustalonego schematu dawkowania raz na dobę. Należy

powiadomić pacjentów, że nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Rozpoczęcie leczenia

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt leczniczy Toujeo należy stosować raz na dobę wraz z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami. Wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Zalecana początkowa dawka dobową to 0,2 jednostki/kg mc. Następnie wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.

Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo

Insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.

- Zamiana z insuliny glargine 100 jednostek/ml na produkt leczniczy Toujeo może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, ale w celu osiągnięcia zamierzonego stężenia glukozy w osoczu, może być konieczne podanie większej (o około 10 do 18%) dawki produktu leczniczego Toujeo.
- W przypadku zamiany z produktu leczniczego Toujeo na insulinę glargine 100 jednostek/ml, dawka powinna być zmniejszona (o około 20%), w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.

Zamiana z innej insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo

Po zamianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o pośrednim czasie działania lub insuliny o długim czasie działania na schemat z użyciem produktu leczniczego Toujeo, może być konieczna zmiana dawki insuliny bazalnej oraz dostosowanie dawki jednocześnie stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin krótko działających lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki innych stosowanych leków przeciwcukrzycowych).

- Zamiana z insuliny bazalnej podawanej raz na dobę na produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, na podstawie dawki poprzednio stosowanej insuliny bazalnej.
- Zamiana z insuliny bazalnej podawanej dwa razy na dobę na produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Toujeo wynosi 80% całkowitej dawki dobowej insuliny bazalnej, której stosowanie jest przerywane.

U pacjentów otrzymujących wcześniej duże dawki insuliny po zastosowaniu produktu leczniczego Toujeo, ze względu na występowanie przeciwciał insuliny ludzkiej, może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.

W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Weryfikacja dawki insuliny może okazać się także niezbędna w przypadku zmiany masy ciała pacjenta, jego trybu życia, zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii (patrz punkt 4.4).

Zamiana produktu leczniczego Toujeo na inną insulinę bazalną

W okresie zamiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia zaleca się nadzór lekarski oraz ściśle monitorowanie parametrów metabolicznych.

W przypadku zamiany produktu leczniczego Toujeo na inny produkt leczniczy, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi tego produktu.

Szczególne grupy pacjentów

Produkt leczniczy Toujeo może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do stałego zmniejszania zapotrzebowania na insulinę (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny (patrz punkty 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek osłabionego procesu glukoneogenezy oraz w wyniku wolniejszego metabolizmu insuliny.

Dzieci i młodzież

Leczenie produktem leczniczym Toujeo można stosować u młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, na takich samych zasadach jak u dorosłych pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2). Przy zmianie insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo należy indywidualnie rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazalnej i doposiłkowej, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Toujeo u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Toujeo podaje się tylko podskórnie.

Produkt leczniczy Toujeo należy podawać podskórnie przez wstrzyknięcie w powłoki brzuszne, okolice mięśnia naramiennego lub udo.

Kolejne miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu leczniczego w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylnie wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podawanej podskórnie może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać w pompach insulinowych.

Produkt leczniczy Toujeo jest dostępny w dwóch wstrzykiwaczach. Okienko dawki wskazuje liczbę jednostek insuliny gotowych do wstrzyknięcia. Wstrzykiwacze Toujeo SoloStar i Toujeo DoubleStar zostały specjalnie zaprojektowane dla produktu leczniczego Toujeo, dlatego nie jest wymagane ponowne przeliczanie dawki dla każdego wstrzykiwacza.

Przed użyciem wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar należy uważnie zapoznać się z instrukcją użycia wstrzykiwacza zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo SoloStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.

Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 2 do 160 jednostek z dokładnością do 2 jednostek.

W przypadku zmiany wstrzykiwacza Toujeo SoloStar na wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar, jeśli poprzednia dawka pacjenta była liczbą nieparzystą (na przykład 23 jednostki), wówczas dawkę należy zwiększyć lub zmniejszyć o jedną jednostkę (w tym przypadku 24 lub 22 jednostki).

Wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar jest zalecany dla pacjentów potrzebujących co najmniej 20 jednostek na dobę (patrz punkt 6.6).

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno pobierać z wkładu wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar przy użyciu strzykawki, ponieważ może to spowodować ciężkie przedawkowanie (patrz punkty 4.4, 4.9 i 6.6).

Należy założyć nową sterylną igłę przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia. Ponowne użycie igły powoduje zwiększenie ryzyka jej zatkania, co może skutkować podaniem za małej dawki lub przedawkowaniem (patrz punkt 4.4 i 6.6).

Aby zapobiegać ewentualnemu przenoszeniu chorób, wstrzykiwacz do insuliny musi być używany tylko przez jednego pacjenta, nawet jeśli igła jest wymieniana (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu

Produkt leczniczy Toujeo nie jest lekiem z wyboru do leczenia kwasicy ketonowej. W takich przypadkach należy podawać dożylnie krótko działającą (ang. regular) insulinę ludzką.

W przypadku niezadowolającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiper- lub hipoglikemii, należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykuje produkt leczniczy, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagle zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po zmianie schematu leczenia.

Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (pacjenci z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu – zagrożenie powikłaniami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni być poinformowani o sytuacjach, w których objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić. Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano istotną poprawę kontroli glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana z insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie inne leki wpływające na poziom glikemii (patrz punkt 4.5).

W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie.

Wydłużone działanie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej mogą wskazywać na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii.

Przestrzeżenie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja początkowych objawów hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania produktu leczniczego,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzebranie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych wpływających na poziom glikemii (patrz punkt 4.5).

Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo

Ponieważ insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie można ich stosować wymiennie, zamiana może spowodować konieczność zmiany dawki i może być przeprowadzona wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz punkt 4.2).

Zamiana pomiędzy innymi insulinami oraz produktem leczniczym Toujeo

Zamiana insuliny na inny typ lub markę i na produkt leczniczy Toujeo powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórcy), typu (krótko działająca, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawkowania (patrz punkt 4.2).

Współistniejące choroby

Choroby współistniejące wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest zwiększenie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno nigdy całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

Przeciwciała przeciwko insulinie

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem.

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

Zapobieganie błędom związanym ze stosowaniem insuliny

Zgłaszano przypadki błędnego stosowania leków w których inne insuliny, a szczególnie szybko działające insuliny, były przypadkowo podawane zamiast długo działających insuliny. Przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu leczniczego Toujeo i innych insuliny (patrz punkt 6.6).

W celu uniknięcia pomyłek w dawkowaniu i potencjalnego przedawkowania należy poinformować pacjenta aby nigdy nie używał strzykawki do pobrania Toujeo (insulina glargine 300 jednostek/ml) ze wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar (patrz punkt 4.9 i 6.6).

Przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową sterylną igłę. Należy poinformować pacjenta by nie używał igieł ponownie. Ponowne użycie igieł powoduje zwiększenie ryzyka ich zatkania, co może skutkować podaniem za małej dawki lub przedawkowaniem. W przypadku zatkania igły pacjent powinien postępować według zaleceń opisanych w Kroku 3 Instrukcji użycia dołączonej do ulotki dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

Pacjenci powinni zawsze sprawdzić liczbę wybranych jednostek w okienku dawki wstrzykiwacza. Pacjenci niewidomi oraz pacjenci z zaburzeniami widzenia powinni zostać poinformowani, że należy uzyskać pomoc ze strony drugiej osoby, która ma dobry wzrok i jest przeszkolona w użyciu wstrzykiwacza do insuliny.

Patrz również punkt 4.2 „Sposób podawania”.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy. Ich przyjmowanie może wymagać zmiany dawki insuliny glargine.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny (zmniejszać stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą: leki hipoglikemizujące, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dyzopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany i antybiotyki sulfonamidowe.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny i progestageny, pochodne fenotiazyny, somatropina, leki sympatykomimetyczne (np. epinefryna [adrenalina], salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina, olanzapina) i inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Pod wpływem leków sympatykolytycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma doświadczenia klinicznego w zastosowaniu produktu leczniczego Toujeo u kobiet w ciąży.

Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania insuliny glargine u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży stosujących produkt leczniczy zawierający insulinę glargine 100 jednostek/ml) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że nie wywołuje on specyficznych działań niepożądanych w ciąży oraz nie wywołuje specyficznych wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód lub noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Jeśli wymaga tego stan kliniczny, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Toujeo w okresie ciąży.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, aby zapobiec występowaniu działań niepożądanych związanych z hiperglikemią. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół zwiększa się. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (zwiększa się ryzyko hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola stężenia glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka ludzkiego. Nie należy się spodziewać wpływu na metabolizm przyjętej doustnie insuliny glargine na organizm noworodków lub dzieci karmionych piersią, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym do aminokwasów.

U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność do koncentracji i szybkość reakcji pacjentów z cukrzycą mogą ulec zaburzeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii oraz z powodu zaburzeń widzenia. Stwarza to zagrożenie w sytuacjach, gdy zachowanie tej zdolności jest szczególnie istotne (np. prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenta należy poinformować, że powinien podjąć działania zapobiegające wystąpieniu hipoglikemii w czasie prowadzenia samochodu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których objawy początkowe hipoglikemii nie występują lub występują o nieznacznym nasileniu oraz dla pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjenta jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Następujące działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo (patrz punkt 5.1) oraz w czasie obserwacji klinicznych podczas stosowania insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$; nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia					
Zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia retinopatia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohipertrofia	lipoatrofia			amyloidoza skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					bóle mięśniowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

U wielu pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glargine) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dorosłych pacjentów, częstość występowania reakcji nadwrażliwości była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo (5,3%) i u pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (4,5%).

Zaburzenia oka

Znaczne zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia i amyloidoza skórna, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Regularne zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dorosłych pacjentów, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo (2,5%) i u pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (2,8%).

Insulina może rzadko powodować obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Toujeo wykazano w badaniu u dzieci w wieku od 6 do poniżej 18 lat. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wskazują na różnice w doświadczeniach w ogólnej populacji chorych na cukrzycę (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie wyników badań klinicznych określono, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Toujeo u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek był podobny do profilu bezpieczeństwa dla ogółu populacji (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

Postępowanie w przedawkowaniu

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zajść konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być

monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może powrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające. Kod ATC: A10AE04

Mechanizm działania

Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.

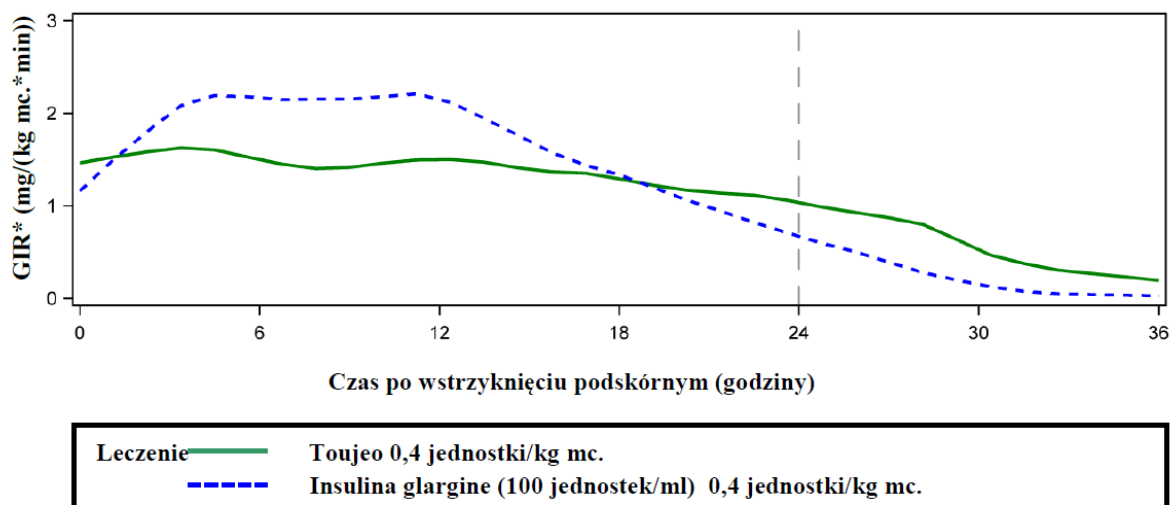
Działanie farmakodynamiczne

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. W roztworze o pH 4 insulina glargine jest całkowicie rozpuszczalna. Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, co prowadzi do powstania precypitatu, z którego uwalniane są w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine.

W badaniach przeprowadzonych metodą kłamry euglikemicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1 zaobserwowano, że po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej działanie zmniejszające stężenie cukru produktu leczniczego Toujeo było bardziej stabilne i przedłużone w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml. Rysunek 1 przedstawia wyniki z badania skrzyżowanego przeprowadzonego u 18 pacjentów z cukrzycą typu 1 przez 36 godzin po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej. Działanie produktu leczniczego Toujeo było widoczne przez ponad 24 godziny (do 36 godzin) po podaniu dawek istotnych klinicznie.

Bardziej stabilne uwalnianie insuliny glargine z precypitatu produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml jest związane ze zmniejszeniem objętości wstrzyknięcia o 2/3, czego wynikiem jest mniejsza powierzchnia precypitatu.

Rysunek 1: Profil działania w stanie stacjonarnym u pacjentów z cukrzycą typu 1 w 36-godzinym badaniu kłamry euglikemicznej.



* GIR (szybkość infuzji glukozy, ang. glucose infusion rate, GIR): określono jako ilość glukozy podanej dla utrzymania stałego stężenia glukozy w osoczu (wartości średnie w odstępach godzinnych). Obserwacja trwała 36 godzin.

Insulina glargine jest metabolizowana do dwóch czynnych metabolitów, M1 i M2 (patrz punkt 5.2).

Wiązanie z receptorem insulinowym: badania *in vitro* wskazują na to, że powinowactwo insuliny glargine oraz jej metabolitów M1 i M2 do ludzkiego receptora insulinowego jest zbliżone do powinowactwa insuliny ludzkiej.

Wiązanie z receptorem dla IGF-1: powinowactwo insuliny glargine do ludzkiego receptora IGF-1 jest od około 5 do 8 razy większe niż powinowactwo insuliny ludzkiej (ale od około 70 do 80 razy mniejsze niż powinowactwo IGF-1), natomiast metabolity M1 i M2 wiążą się z receptorem IGF-1 z powinowactwem nieco mniejszym niż w przypadku insuliny ludzkiej.

Całkowite terapeutyczne stężenie insuliny (insulina glargine i jej metabolity) obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 1 było wyraźnie mniejsze od wymaganego do osiągnięcia połowy maksymalnego wysycenia receptorów IGF-1 oraz następczej aktywacji szlaku mitogeno-proliferacyjnego inicjowanego przez receptor IGF-1. Fizjologiczne stężenia endogennego czynnika IGF-1 mogą aktywować szlak mitogeno-proliferacyjny; jednak stężenia terapeutyczne występujące w insulinoterapii, w tym także podczas leczenia produktem Toujeo, są znacznie mniejsze niż stężenia farmakologiczne wymagane do aktywacji szlaku IGF-1.

W badaniu z zakresu farmakologii klinicznej wykazano, że po dożylnym podaniu insuliny glargine i insuliny ludzkiej w takich samych dawkach uzyskuje się równie silne działanie.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych insulin, aktywność fizyczna i inne czynniki mogą mieć wpływ na przebieg działania insuliny glargine w czasie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ogólna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Toujeo (insuliny glargine 300 jednostek/ml) podawanego raz na dobę w celu kontroli glikemii została porównana z insuliną glargine 100 jednostek/ml podawaną raz na dobę. Przeprowadzono otwarte, randomizowane badania porównawcze z kontrolą aktywną trwające maksymalnie do 26 tygodni, w których wzięło udział 546 pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2474 pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 1 i 2).

Wyniki wszystkich badań klinicznych produktu leczniczego Toujeo wskazują na równoważność w obniżeniu wartości HbA1c od wartości wyjściowych aż do momentu zakończenia badania w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml. Na zakończenie badania zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu przez produkt leczniczy Toujeo było zbliżone do insuliny glargine 100 jednostek/ml, a łagodniejsze obniżenie tych wartości osiągnięto podczas okresu dostosowywania dawki produktu leczniczego Toujeo. Kontrola glikemii była podobna, gdy produkt leczniczy Toujeo był podawany raz na dobę rano lub wieczorem.

Na poprawę wartości HbA1c nie miały wpływu takie czynniki jak płeć, pochodzenie etniczne, wiek, okres trwania cukrzycy (<10 lat i ≥10 lat), wartości wyjściowe HbA1c (<8% lub ≥8%) lub wartości wyjściowe wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI).

Na koniec badań, przeprowadzonych w modelu leczenia-do-celu (ang. treat-to-target trials), w zależności od populacji pacjentów i terapii skojarzonej, obserwowano zwiększenie dawki od 10% do 18% u pacjentów z grupy produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do pacjentów z grupy porównawczej (Tabela 1 oraz 2).

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazały, że częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii (występującej o dowolnej porze dnia oraz hipoglikemii nocnej) była mniejsza u pacjentów stosujących produkt leczniczy Toujeo niż u leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml, oba w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami.

Przewaga produktu leczniczego Toujeo nad insuliną glargine 100 jednostek/ml w zmniejszaniu ryzyka potwierdzonej nocnej hipoglikemii została wykazana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazalną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (zmniejszenie ryzyka o 18%) lub z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami (zmniejszenie ryzyka o 21%) podczas okresu od 9 tygodnia badania do końca jego trwania.

Działanie zmniejszające ryzyko hipoglikemii było stale obserwowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml niezależnie od wieku, płci, BMI i czasu trwania cukrzycy (<10 lat i ≥10 lat).

U pacjentów z cukrzycą typu 1 częstość występowania hipoglikemii była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (Tabela 3).

Tabela 1: Wyniki badań klinicznych uzyskane u pacjentów z cukrzycą typu 1.

26-tygodniowy okres leczenia		
	Toujeo	IGlar
Leczenie skojarzone z	Analog insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkami	
Liczba leczonych pacjentów (mITT ^a)	273	273
HbA1c		
Średnia wartość wyjściowa	8,13	8,12
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	-0,40	-0,44
Skorygowana średnia różnica ^b	0,04 [-0,098 do 0,185]	
Całkowita dawka insuliny^c (jednostki/kg mc.)		
Średnia wartość wyjściowa	0,32	0,32
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	0,15	0,09
Masa ciała^d (kg)		
Średnia wartość wyjściowa	81,89	81,80
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	0,46	1,02

IGlar: Insulina glargine 100 jednostek/ml

a mITT: zmodyfikowana populacja oceniana według zamiaru leczenia (ang. modified intention-to-treat)

b Różnica w leczeniu: Toujeo– insulina glargine 100 jednostek/ml; [95% przedział ufności]

c Zmiana od wartości wyjściowych do 6 miesięcy obserwacji (zaobserwowany przypadek)

d Zmiana od wartości wyjściowych do ostatniej wartości w czasie 6 miesięcy głównego okresu leczenia

Tabela 2: Wyniki badań klinicznych uzyskane u pacjentów z cukrzycą typu 2.

26-tygodniowy okres leczenia						
	Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną	
Leczenie skojarzone z	Analog insuliny podawany bezpośrednio przed posiłkami +/- metformina		Inne leki przeciwcukrzycowe			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Liczba leczonych pacjentów ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Średnia wartość wyjściowa	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Skorygowana średnia różnica ^b	-0,03 [-0,144 do 0,083]		-0,03 [-0,168 do 0,099]		0,04 [-0,090 do 0,174]	
Dawka insuliny bazalnej^c (jednostki/kg mc.)						
Średnia wartość wyjściowa	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Masa ciała^d (kg)						
Średnia wartość wyjściowa	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Insulina glargine 100 jednostek/ml

^a mITT: zmodyfikowana populacja oceniana według zamiaru leczenia (ang. modified intention-to-treat)^b Różnica w leczeniu: Toujeo– insulina glargine 100 jednostek/ml; [95% przedział ufności]^c Zmiana od wartości wyjściowych do 6 miesiąca obserwacji (zaobserwowany przypadek)^d Zmiana od wartości wyjściowych do ostatniej wartości w czasie 6 miesięcy głównego okresu leczenia

Tabela 3: Podsumowanie zdarzeń hipoglikemii w badaniu klinicznym u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą typu 2.

Populacja pacjentów z cukrzycą	Cukrzyca typu 1 Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Cukrzyca typu 2 Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Cukrzyca typu 2 Pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną lub leczeni insuliną bazalną	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Leczenie skojarzone z	Analog insuliny podawany bezpośrednio przed posiłkami		Analog insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkami +/- metformina		Inne leki przeciwcukrzycowe	
Częstość występowania (%) ciężkiej^a hipoglikemii (n/Total N)						
Całkowity okres badania ^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]	
Częstość występowania (%) potwierdzonej^b hipoglikemii (n/Total N)						
Całkowity okres badania	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]	
Częstość występowania (%) potwierdzonej nocnej^c hipoglikemii (n/Total N)						
Okres od 9 tygodnia do końca badania	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: Insulina glargine 100 jednostek/ml

^a Ciężka hipoglikemia: zdarzenia wymagające pomocy ze strony drugiej osoby w podaniu węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych czynności resuscytacyjnych.

^b Potwierdzona hipoglikemia: jakiekolwiek zdarzenie ciężkiej hipoglikemii i (lub) hipoglikemii potwierdzonej przez stężenie glukozy w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l.

^c Hipoglikemia nocna: zdarzenia występujące w porze od godziny 00:00 do 05:59

^d 6-miesięczny okres leczenia

*RR: oszacowany wskaźnik ryzyka; [95% przedział ufności]

Elastyczność pory podawania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Toujeo podawanego o stałej porze lub według elastycznego czasu podawania badano również w dwóch randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych trwających 3 miesiące. Pacjenci z cukrzycą typu 2 (n = 194) otrzymywali produkt leczniczy Toujeo raz na dobę wieczorem albo o tej samej porze każdego dnia (ustalony czas podawania) albo w ciągu 3 godzin przed lub po ustalonej porze podawania (elastyczny czas podawania). Podawanie produktu leczniczego według elastycznego czasu podawania nie miało wpływu na stężenie glukozy we krwi i częstość występowania hipoglikemii.

Przeciwciała

Wyniki badań porównujących produkt leczniczy Toujeo z insuliną glargine 100 jednostek/ml nie wykazały żadnych różnic w rozwoju przeciwciał przeciwko insulinie, skuteczności, bezpieczeństwie stosowania lub dawki insuliny bazalnej.

Masa ciała

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo zaobserwowano średnią zmianę masy ciała mniejszą niż 1 kg na koniec 6-miesięcznego okresu badania (patrz Tabela 1 oraz Tabela 2).

Wyniki badania rozwoju retinopatii cukrzycowej

Wpływ insuliny glargine 100 jednostek/ml (podawanej raz na dobę) na retinopatię cukrzycową był oceniany z zastosowaniem insuliny NPH jako leku porównawczego (insulina NPH podawana dwa razy na dobę), w pięcioletnim otwartym badaniu z udziałem 1024 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których badano rozwój retinopatii o 3 lub więcej stopni w skali ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) za pomocą fotografii dna oka. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do rozwoju retinopatii cukrzycowej po porównaniu insuliny glargine 100 jednostek/ml z insuliną NPH.

Wyniki badania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu ORIGIN (ang. Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention), przeprowadzonym według schematu 2x2 z udziałem 12 537 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz nieprawidłową glikemią na czczo (ang. impaired fasting glucose, IFG) lub nieprawidłową tolerancją glukozy (ang. impaired glucose tolerance, IGT) (12% uczestników badania) lub z cukrzycą typu 2 (leczonych ≤ 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym)(88% uczestników badania). Pacjentów randomizowano (1:1) do grupy otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml (n=6264) podawanej w takiej dawce, aby stężenie glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose, FPG) wynosiło ≤ 95 mg/dl (5,3 mM) lub do grupy otrzymującej standardowe leczenie (n=6273).

Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym, będącym podstawowym kryterium skuteczności był czas do wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek pierwszorzędowego zdarzenia lub procedury rewaskularyzacji (naczyń wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożony punkt końcowy dotyczący powikłań mikronaczyniowych.

Podawanie insuliny glargine 100 jednostek/ml nie wpływało na zmianę względnego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu ze standardowym leczeniem. Nie zaobserwowano różnic, pomiędzy podawaniem insuliny glargine, a standardowym leczeniem dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych oraz dla żadnego złożonego punktu końcowego zawierającego te dwa kryteria skuteczności ani dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny lub dla złożonego punktu końcowego dotyczącego powikłań mikronaczyniowych.

Średnia dawka insuliny glargine 100 jednostek/ml na koniec badania wynosiła 0,42 jednostki/kg mc. W punkcie wyjściowym badania mediana stężenia HbA_{1c} u pacjentów wynosiła 6,4%, natomiast mediana HbA_{1c} podczas leczenia wynosiła od 5,9% do 6,4% w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml oraz od 6,2% do 6,6% w grupie otrzymującej standardowe leczenie przez cały okres trwania obserwacji.

Współczynnik występowania ciężkiej hipoglikemii (liczba pacjentów na 100 pacjento-lat ekspozycji) wyniósł 1,05 w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml i 0,3 w grupie otrzymującej standardowe leczenie, natomiast współczynnik występowania potwierdzonej nieciężkiej hipoglikemii wyniósł 7,71 w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml oraz 2,44 w grupie otrzymującej standardowe leczenie. W ciągu 6 lat trwania badania 42% pacjentów otrzymujących insulinę glargine 100 jednostek/ml w ogóle nie doświadczyło hipoglikemii.

Podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia średnie zwiększenie masy ciała w stosunku do stanu wyjściowego wynosiło 1,4 kg w grupie otrzymującej insulinę glargine 100 jednostek/ml, natomiast w grupie otrzymującej standardowe leczenie średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło 0,8 kg.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Toujeo badano w randomizowanym w stosunku 1:1, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 przez 26 tygodni (n = 463). Pacjenci w ramieniu produktu leczniczego Toujeo to 73 dzieci w wieku <12 lat i 160 dzieci w wieku ≥12 lat. Produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę wykazywał podobne zmniejszenie HbA1c i FPG od wartości wyjściowej do 26 tygodnia, w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Analiza zależności dawka-odpowiedź kliniczna wykazała, że po początkowej fazie dostosowywania dawkowania, dawki dostosowane do masy ciała u dzieci są większe niż u dorosłych w stanie stacjonarnym.

Ogólnie częstość występowania hipoglikemii u pacjentów w dowolnej kategorii była podobna w obu grupach leczenia, przy czym 97,9% pacjentów w grupie produktu leczniczego Toujeo i 98,2% w grupie insuliny glargine 100 jednostek/ml zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie. Podobnie nocna hipoglikemia była porównywalna w grupach leczonych produktem leczniczym Toujeo i insuliną glargine 100 jednostek/ml. Odsetek pacjentów zgłaszających ciężką hipoglikemię był niższy u pacjentów w grupie produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do pacjentów w grupie insuliny glargine 100 jednostek/ml, odpowiednio 6% i 8,8%. Odsetek pacjentów z epizodami hiperglikemii z ketozą był niższy dla produktu leczniczego Toujeo w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml, odpowiednio 6,4% i 11,8%. Podczas stosowania produktu leczniczego Toujeo nie stwierdzono zastrzeżeń związanych z bezpieczeństwem w odniesieniu do działań niepożądanych i standardowych parametrów bezpieczeństwa. Rozwój przeciwciał był sporadyczny i nie miał znaczenia klinicznego. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 zostały ekstrapolowane z danych dotyczących młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki potwierdzają zastosowanie produktu leczniczego Toujeo u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

U zdrowych ochotników i pacjentów z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie produktu leczniczego Toujeo po podaniu podskórnym, skutkujące stabilniejszym profilem stężenia produktu w czasie w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Toujeo był zgodny z działaniem farmakodynamicznym.

Stan stacjonarny w zakresie dawek terapeutycznych jest osiąganym po 3-4 dniach codziennego stosowania produktu leczniczego Toujeo.

Zmienność wewnątrzosobnicza określona jako współczynnik zmienności ekspozycji na insulinę w czasie 24 godzin była mała w stanie stacjonarnym (17,4%), po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Toujeo.

Metabolizm

Po wstrzyknięciu podskórnym insuliny glargine jest ona szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką insuliny glargine. Wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki wskazują na to, że działanie podskórnego wstrzyknięcia insuliny glargine zależy głównie od ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były

wykrywalne u przeważającej większości pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki oraz postaci insuliny glargine.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym okres półtrwania insuliny glargine oraz insuliny ludzkiej były porównywalne.

Po wstrzyknięciu podskórnym okres półtrwania produktu leczniczego Toujeo jest określony przez stopień wchłaniania z tkanek podskórnych. Okres półtrwania produktu leczniczego Toujeo po wstrzyknięciu podskórnym wynosi od 18 do 19 godzin niezależnie od dawki.

Dzieci i młodzież

Analizę farmakokinetyki w tej populacji, dla produktu leczniczego Toujeo, przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące stężenia jego głównego metabolitu M1, pochodzące od 75 pacjentów (dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat) z cukrzycą typu 1. Masa ciała wpływa na klirens produktu leczniczego Toujeo w sposób nieliniowy. W rezultacie ekspozycja (AUC) u dzieci i młodzieży jest nieco mniejsza w porównaniu do pacjentów dorosłych, otrzymujących tę samą dawkę dostosowaną do masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cynku chlorek

Metakrezol

Glicerol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno mieszać ani rozcieńczać z jakimikolwiek innymi insulinami lub z innymi produktami leczniczymi.

Mieszanie lub rozcieńczanie produktu leczniczego Toujeo zmienia jego czas i (lub) profil działania, ponadto mieszanie insulin powoduje wytrącanie się osadu.

6.3 Okres ważności

Toujeo SoloStar

30 miesięcy.

Toujeo DoubleStar

24 miesiące.

Okres ważności po pierwszym użyciu wstrzykiwacza

Produkt może być przechowywany maksymalnie 6 tygodni w temperaturze poniżej 30°C, z dala od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwaczy będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem, po każdym wykonanym wstrzyknięciu należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą.

Wstrzykiwacz przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym użyciu lub w przypadku noszenia jako produkt zapasowy

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wstrzykiwacz SoloStar

Roztwór we wkładzie (ze szkła bezbarwnego typu 1) z szarym tłokiem (z gumy bromobutyłowej), a z drugiej strony, otoczonym nasadką (aluminiową) korkiem (laminowanym izoprenem i gumą bromobutyłową). Wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu. Każdy wkład zawiera 1,5 ml roztworu.

Opakowania zawierają 1, 3, 5 lub 10 wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Igły nie są dołączone do opakowania.

Wstrzykiwacz DoubleStar

Roztwór we wkładzie (ze szkła bezbarwnego typu 1) z czarnym tłokiem (z gumy bromobutyłowej), a z drugiej strony, otoczonym nasadką (aluminiową) korkiem (laminowanym izoprenem i gumą bromobutyłową). Wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu. Każdy wkład zawiera 3 ml roztworu.

Opakowania zawierają 1, 3, 6 (2 opakowania po 3), 9 (3 opakowania po 3) i 10 wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Igły nie są dołączone do opakowania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz należy przechować przynajmniej przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej.

Przed użyciem wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub Toujeo DoubleStar należy dokładnie przeczytać Instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwaczy Toujeo należy używać zgodnie z Instrukcją użycia (patrz punkt 4.2). Pacjenta należy poinformować, że ma wykonać test bezpieczeństwa zgodnie z opisem w Kroku 3 Instrukcji użycia. Jeśli tego nie zrobi, pełna dawka może nie zostać wstrzyknięta. W takim przypadku pacjenci powinni zwiększyć częstotliwość kontroli stężenia glukozy we krwi i mogą potrzebować dodatkowej dawki insuliny.

Przed użyciem wkładu należy go obejrzeć i zastosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie stwierdza się w nim żadnych cząstek stałych, a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody. Produkt leczniczy Toujeo jest klarownym roztworem i nie wymaga dodania rozpuszczalnika przed użyciem.

Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu leczniczego Toujeo i innych insulin.

Moc produktu leczniczego „300” jest umieszczona na jego etykiecie wytłuszczonym drukiem w kolorze miodowo-żółtym (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinformować, że okienko dawki wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub Toujeo DoubleStar wskazuje liczbę jednostek insuliny gotowych do wstrzyknięcia. Nie jest wymagane ponowne przeliczanie dawki.

- Wstrzykiwacz Toujeo SoloStar zawiera 450 jednostek produktu leczniczego Toujeo. Umożliwia podanie jednorazowo dawki insuliny od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.
- Wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar zawiera 900 jednostek produktu leczniczego Toujeo. Umożliwia podanie jednorazowo dawki insuliny od 2 do 160 jednostek z dokładnością do 2 jednostek.
 - W celu zmniejszenia ryzyka wstrzyknięcia niedostatecznej dawki, produkt leczniczy Toujeo DoubleStar jest zalecany dla pacjentów potrzebujących co najmniej 20 jednostek na dobę.
- Wstrzyknięcie niedostatecznej dawki insuliny może wystąpić w przypadku nie przeprowadzenia testu bezpieczeństwa przed pierwszym użyciem nowego wstrzykiwacza.

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno pobierać z wkładu wstrzykiwacza przy użyciu strzykawki, ponieważ może to spowodować ciężkie przedawkowanie (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.9).

Przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową sterylną igłę. Igły należy wyrzucić natychmiast po użyciu. Nie należy używać igieł ponownie. Ponowne użycie igły powoduje zwiększenie ryzyka jej zatkania, co może skutkować podaniem za małej dawki lub przedawkowaniem. Użycie nowej sterylnej igły do każdego wstrzyknięcia również zmniejsza ryzyko zanieczyszczenia i zakażenia. W przypadku zatkania igły pacjent powinien postępować według zaleceń opisanych w Kroku 3 Instrukcji użycia dołączonej do ulotki dla pacjenta (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zużyte igły należy wyrzucić do pojemnika odpornego na przebicie lub zgodnie ze wskazaniami lokalnych władz.

Pustych wstrzykiwaczy nigdy nie wolno ponownie używać. Należy je usunąć w odpowiedni sposób.

Aby zapobiegać możliwemu przenoszeniu chorób, wstrzykiwacze do insuliny nigdy nie mogą być używane przez więcej niż jednego pacjenta, nawet jeśli igła jest wymieniana (patrz punkt 4.2).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.