

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Toujeo 300 unités/ml SoloStar, solution injectable en stylo prérempli.  
Toujeo 300 unités/ml DoubleStar, solution injectable en stylo prérempli.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 300 unités d'insuline glargine\* (équivalent à 10,91 mg).

### Stylo SoloStar

Chaque stylo contient 1,5 ml de solution injectable, correspondant à 450 unités.

### Stylo DoubleStar

Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable, correspondant à 900 unités.

\*L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli

Solution claire, incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Toujeo est une insuline basale, qui doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement.

Chez les patients atteints de diabète de type 1, Toujeo doit être associé avec une insuline rapide pour couvrir les besoins en insuline prandiale.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, Toujeo peut également être associé à d'autres médicaments antidiabétiques.

L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Toujeo et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (voir rubrique 5.1).

### *Flexibilité dans le moment d'administration*

Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer Toujeo jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel (voir rubrique 5.1).

Il est conseillé aux patients qui ont oublié une dose de contrôler leur glycémie et de reprendre ensuite leur schéma d'administration habituel à une injection par jour. Les patients doivent être informés de ne pas s'injecter de dose double pour compenser la dose oubliée.

### *Phase d'initiation*

#### *Patients diabétiques de type 1*

Toujeo doit être administré une fois par jour avec une insuline prandiale et nécessite des ajustements individuels de dose.

#### *Patients diabétiques de type 2*

La dose d'initiation recommandée est de 0,2 unités/kg, suivie par des ajustements individuels de dose.

### *Transition entre l'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo*

L'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables.

- La transition de l'insuline glargine 100 unités/ml à Toujeo peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée de Toujeo (hausse de 10-18% approximativement) peut être nécessaire pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles.
- La transition de Toujeo à l'insuline glargine 100 unités/ml peut nécessiter une diminution de dose (baisse de 20 % approximativement) pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

### *Transition d'autres insulines basales à Toujeo*

Lorsque l'on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Toujeo, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline basale et d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologies des antidiabétiques oraux associés).

- La transition d'une insuline basale administrée une fois par jour à Toujeo administrée une fois par jour peut se faire unité par unité, à partir de la dose de l'insuline basale précédemment administrée.
- Pour la transition d'une insuline basale administrée 2 fois par jour à Toujeo administrée une fois par jour, la dose initiale recommandée de Toujeo doit correspondre à 80% de la dose totale d'insuline basale journalière précédemment administrée, qui est désormais interrompue.

Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Toujeo.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant

augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

#### Transition de Toujeo à d'autres insulines basales

Il est recommandé d'assurer une surveillance médicale et métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit qui remplace Toujeo.

#### Populations particulières

Toujeo peut être utilisé chez le sujet âgé, le patient souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, et les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.

##### *Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline (voir rubriques 4.8 et 5.1).

##### *Insuffisance rénale*

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline (voir rubrique 4.8).

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

##### *Population pédiatrique*

Toujeo peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans selon les mêmes modalités que pour les patients adultes (voir rubriques 5.1 et 5.2). Lors de la transition d'une autre insuline basale à Toujeo, une réduction des doses d'insulines basale et bolus doit être évaluée individuellement, afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

La sécurité et l'efficacité de Toujeo n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Toujeo est administré uniquement par voie sous-cutanée.

Toujeo est administré par voie sous-cutanée par injection dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse.

Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Toujeo ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Toujeo dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère.

Toujeo ne doit pas être utilisé avec une pompe à insuline.

Toujeo est disponible sous la forme de deux stylos préremplis. La fenêtre d'affichage de la dose affiche le nombre d'unités de Toujeo qui sera injecté. Les stylos préremplis Toujeo SoloStar et Toujeo DoubleStar ont été spécifiquement conçus pour Toujeo, il n'y a donc pas besoin de recalculer la dose pour chacun des deux stylos.

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation du stylo prérempli Toujeo SoloStar ou du stylo prérempli Toujeo DoubleStar (voir rubrique 6.6).

Le stylo prérempli Toujeo SoloStar permet d'injecter une dose d'insuline comprise entre 1 et 80 unités en une injection unique. La sélection de la dose s'effectue par intervalle de 1 unité.

Le stylo prérempli Toujeo DoubleStar permet d'injecter une dose d'insuline comprise entre 2 et 160 unités en une injection unique. La sélection de la dose s'effectue par intervalle de 2 unités.

Lors du passage de Toujeo SoloStar à Toujeo DoubleStar, si la dose précédente du patient était un nombre impair (par exemple 23 unités), la dose doit être augmentée ou diminuée d'une unité (par exemple 24 ou 22 unités).

Le stylo prérempli Toujeo DoubleStar est recommandé pour les patients nécessitant au moins 20 unités par jour (voir rubrique 6.6).

Toujeo ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli Toujeo SoloStar ou du stylo prérempli Toujeo DoubleStar avec une seringue, un surdosage sévère pourrait survenir (voir rubriques 4.4, 4.9 et 6.6).

Avant chaque injection, une aiguille neuve stérile doit être soigneusement fixée. Une réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction des aiguilles, ce qui peut conduire à un sous-dosage ou à un surdosage (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, les stylos d'insuline ne doivent pas être utilisés pour plus d'un patient, même en cas de changement d'aiguille (voir rubrique 6.6).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit doivent être clairement enregistrés.

Toujeo n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites et la technique adéquate d'injection ainsi que l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

### Hypoglycémie

Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique.

Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).

Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque, à savoir :

- chez les patients dont l'équilibre glycémique a été nettement amélioré,
- en cas d'installation progressive de l'hypoglycémie,
- chez les patients âgés,
- après passage d'une insuline animale à une insuline humaine,
- en cas de neuropathie végétative,
- chez les patients diabétiques de longue date,
- chez les patients présentant des troubles psychiatriques,
- chez les patients recevant en même temps certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.

L'effet prolongé de l'insuline glargine peut retarder la récupération d'une hypoglycémie.

Si le taux d'hémoglobine glyquée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces facteurs sont les suivants :

- changement de zone d'injection,
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par exemple, après élimination des facteurs de stress),
- exercice physique inhabituel, majoré ou prolongé,
- maladie intercurrente (par exemple vomissements, diarrhée),
- écarts de régime,
- omission de repas,
- prise d'alcool,
- certains troubles non compensés du système endocrinien (par exemple en cas d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme ou d'insuffisance surrénale),
- administration conjointe de certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

### Transition entre l'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo

Comme l'insuline glargine 100 unités/ml et Toujeo ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables, la transition peut nécessiter un changement de dose et ne doit être faite que sous stricte surveillance médicale (voir rubrique 4.2).

### Transition entre d'autres insulines et Toujeo

Toute transition entre un autre type ou marque d'insuline et Toujeo doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabriquant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue d'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation de la dose (voir rubrique 4.2).

### Maladies intercurrentes

Toute maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Il est souvent indiqué de rechercher la présence de corps cétoniques dans les urines et il est souvent nécessaire d'ajuster les doses d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Les patients

diabétiques de type 1 doivent continuer à consommer régulièrement au moins une faible quantité de glucides, même s'ils ne peuvent pas ou presque pas s'alimenter, souffrent de vomissements, etc. Ils ne doivent jamais arrêter complètement l'insuline.

#### Anticorps anti-insuline

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie.

#### Association de Toujeo avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Toujeo avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

#### Prévention des erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées à l'occasion desquelles d'autres insulines, notamment des insulines d'action rapide, ont été accidentellement administrées à la place d'insulines d'action prolongée.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Toujeo et d'autres insulines (voir rubrique 6.6).

Afin d'éviter les erreurs de dose et un éventuel surdosage, les patients doivent être informés de ne jamais utiliser une seringue pour prélever Toujeo (insuline glargine 300 unités/ml) dans le stylo Toujeo SoloStar prérempli ou le stylo Toujeo DoubleStar prérempli (voir rubriques 4.9 et 6.6).

Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée avant chaque injection. Il faut informer les patients de ne pas réutiliser les aiguilles. La réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction des aiguilles et peut conduire à un sous-dosage ou à un surdosage. En cas d'obstruction de l'aiguille, les patients doivent suivre les instructions décrites dans l'étape 3 du mode d'emploi inclus dans la notice (voir rubrique 6.6).

Les patients doivent vérifier le nombre d'unités sélectionné dans la fenêtre d'affichage de la dose du stylo. Les patients aveugles ou malvoyants doivent recourir à l'aide d'1 personne ayant une bonne vision et entraînée à l'utilisation des stylos à insuline.

Voir aussi rubrique 4.2 section « Mode d'administration ».

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Diverses substances affectent le métabolisme du glucose, ce qui peut exiger un ajustement de la dose d'insuline glargine.

Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et de la sensibilité à l'hypoglycémie sont, entre autres, les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la pentoxifylline, le propoxyphène, les salicylés et les antibiotiques de type sulfamides.

Les médicaments susceptibles de réduire l'effet hypoglycémiant sont, entre autres, les corticoïdes, le danazol, le diazoxide, les diurétiques, le glucagon, l'isoniazide, les œstrogènes et progestatifs, les phénothiazines, la somatropine, les médicaments sympathomimétiques [par exemple épinéphrine (adrénaline), salbutamol, terbutaline], les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques atypiques (par exemple clozapine et olanzapine) et les inhibiteurs de protéase.

Les bêta-bloquants, la clonidine, les sels de lithium et l'alcool peuvent soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. La pentamidine peut provoquer une hypoglycémie, parfois suivie d'une hyperglycémie.

D'autre part, sous l'influence d'agents sympatholytiques tels que les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine, les signes de réaction adrénergique compensatrice peuvent être atténués, voire absents.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'y a pas d'expérience clinique avec l'utilisation de Toujeo chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses exposées à un médicament contenant de l'insuline glargine à 100 unités/ml) n'a mis en évidence aucun effet indésirable spécifique de l'insuline glargine sur la grossesse ni aucun effet malformatif ni toxique spécifique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

La prescription de Toujeo peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse pour prévenir des effets indésirables associés à l'hyperglycémie. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmenter généralement pendant le deuxième et le troisième trimestre. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique est indispensable.

### Allaitement

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal. Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La capacité des patients à se concentrer et à réagir peut-être diminuée en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie ou, par exemple, de troubles visuels. Cela peut représenter un risque dans des situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier si les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou si les épisodes d'hypoglycémie sont fréquents. Il convient de se demander s'il est recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine dans ces circonstances.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les études cliniques conduites avec Toujeo (voir rubrique 5.1) et durant l'expérience clinique avec l'insuline glargine à 100 unités/ml. L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins.

### Tableau reprenant la liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$  ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie					
Affections du système nerveux					Dysgueusie	
Affections oculaires				Altération de la vision Rétinopathie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Lipohypertrophie	Lipoatrophie			Amyloïdose cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection		Oedème		

#### Description des effets indésirables susmentionnés

##### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués.

##### *Affections du système immunitaire*

Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un œdème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc, et peuvent menacer le pronostic vital. Dans les études cliniques menées avec Toujeo chez les patients adultes, la fréquence observée des réactions allergiques était similaire chez les patients traités par Toujeo (5,3%) et ceux traités par de l'insuline glargine à 100 unités/ml (4,5%).

##### *Affections oculaires*

Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin.

Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférante, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation.

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

De telles réactions comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation. La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans les études cliniques menées avec Toujeo chez les patients adultes, la fréquence observée des réactions au site d'injection était similaire chez les patients traités par Toujeo (2,5%) et ceux traités par de l'insuline glargine à 100 unités/ml (2,8%).

Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer un œdème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive.

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Toujeo ont été démontrées dans une étude menée chez des enfants âgés de 6 à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique n'ont pas montré de différences comparés à ceux observés dans la population diabétique générale adulte (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité clinique n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans.

##### Autres populations particulières

Selon les résultats des études cliniques, le profil de tolérance de Toujeo chez le patient âgé et le patient souffrant d'insuffisance rénale était similaire à celui observé dans la population générale (voir rubrique 5.1).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

#### Symptômes

Un surdosage en insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère, pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital.

#### Prise en charge

On peut généralement traiter les épisodes d'hypoglycémie légère par un apport oral de glucides. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament, le régime ou l'activité physique.

Les épisodes plus sévères, s'accompagnant de coma, convulsions ou troubles neurologiques, peuvent être traités par du glucagon ou du glucose concentré par voie intraveineuse. Etant donné qu'une hypoglycémie peut récidiver après une amélioration clinique apparente, il peut être nécessaire de poursuivre l'apport de glucides et la surveillance.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action.  
Code ATC: A10A E04

#### Mécanisme d'action

Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

#### Effets pharmacodynamiques

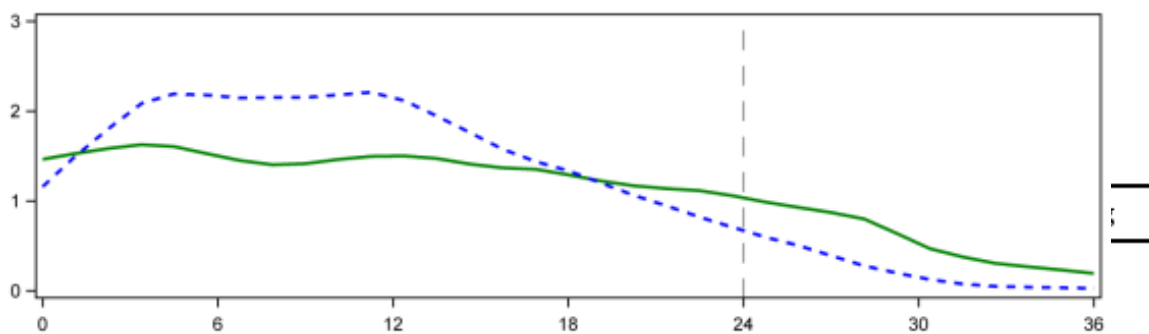
L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre. A pH 4 (pH de la solution injectable), l'insuline glargine est totalement soluble. Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue.

Comme observé dans des études de clamp euglycémique chez des patients diabétiques de type 1, la diminution de la glycémie avec Toujeo était plus stable et plus prolongée comparativement au résultat observé avec l'insuline glargine à 100 unités/ml, après injection sous-cutanée. La figure 1 montre les résultats observés dans un délai maximum de 36 heures après injection, provenant d'une étude croisée réalisée chez 18 patients diabétiques de type 1. L'effet de Toujeo s'est prolongé au delà de 24 heures (jusqu'à 36 heures) aux doses cliniques appropriées.

La libération de l'insuline glargine à partir des micro-précipités de Toujeo est plus prolongée comparée à celle de l'insuline glargine à 100 unités/ml du fait de la réduction au 2/3 du volume injecté, ce qui réduit la surface de contact des micro-précipités formés.

Figure 1: Profil d'action maintenu chez des patients diabétiques de type 1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures.

Concentration du glucose\* (mg/kg/min)



### Temps (h) après injection sous-cutanée

\*Déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante (valeurs moyennes horaires). Fin de la période d'observation à 36 heures.

L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (voir rubrique 5.2).

Fixation au récepteur de l'insuline : des études in vitro indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.

Fixation au récepteur de l'IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1), tandis que M1 et M2 se fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine.

La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (proliférative) par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique (proliférative), mais les concentrations thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors de traitement par Toujeo, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'IGF-1.

Une étude de pharmacologie clinique a montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes.

Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.

#### Efficacité clinique et tolérance

L'efficacité sur le contrôle glycémique et la tolérance globale de Toujeo (insuline glargine 300 unités/ml) en une injection par jour ont été comparées à celles de l'insuline glargine 100 unités/ml en une injection par jour, dans une étude ouverte, randomisée, avec un comparateur actif en groupes parallèles, sur une durée totale de 26 semaines, incluant 546 patients diabétiques de type 1 et 2474 patients diabétiques de type 2 (tableaux 1 et 2). Les résultats des essais cliniques avec Toujeo ont démontré que la réduction de l'HbA1c depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude n'était pas inférieure à celle observée avec l'insuline glargine 100 unités/ml. La réduction du glucose plasmatique à la fin de l'étude avec Toujeo était similaire à celle obtenue avec l'insuline glargine 100 unités/ml, avec une réduction plus progressive pendant la phase de titration avec Toujeo. Le contrôle glycémique obtenu était similaire, que l'injection de Toujeo une fois par jour soit réalisée le matin ou le soir.

L'amélioration de l'HbA1c n'était pas affectée par le sexe, l'ethnie, l'âge, la durée du diabète (< 10 ans et ≥ 10 ans), la valeur de l'HbA1c à l'inclusion (< 8% ou ≥ 8%) ou l'indice de masse corporelle (IMC) à l'inclusion.

A la fin de ces études, il a été observé une augmentation de la dose de 10-18% dans le groupe Toujeo par rapport au groupe comparateur, en fonction de la population de patients et du traitement concomitant (Tableaux 1 et 2).

Les résultats des études cliniques chez des diabétiques de type 2 ont démontré que la fréquence des hypoglycémies confirmées (à n'importe quel moment de la journée et nocturnes) était plus faible chez les patients traités par Toujeo, comparée aux patients traités par de l'insuline glargine 100 unités/ml, lorsque ceux-ci étaient traités en association avec soit des médicaments antidiabétiques non insuliniques soit de l'insuline rapide.

Concernant la réduction du risque des hypoglycémies nocturnes confirmées, la supériorité de Toujeo sur l'insuline glargine 100 unités/ml a été démontrée chez des patients diabétiques de type 2 traités par de l'insuline basale en association avec des médicaments antidiabétiques non insuliniques (réduction de 18%) ou de l'insuline rapide (réduction de 21%) de la 9<sup>ème</sup> semaine à la fin de l'étude.

D'une manière générale, ces effets sur le risque d'hypoglycémie ont été observés de façon constante chez les patients traités par Toujeo comparativement à ceux traités par de l'insuline glargine 100 unités/ml et ce, quel que soit leur âge, sexe, IMC et durée du diabète (< 10 ans et ≥ 10 ans).

Chez les patients diabétiques de type 1, la fréquence des hypoglycémies était similaire chez les patients traités par Toujeo et chez ceux traités par de l'insuline glargine 100 unités/ml (tableau 3).

Tableau 1: Résultats des études cliniques chez les patients diabétiques de type 1

26 <sup>ème</sup> semaine de traitement		
	Toujeo	IGlar
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide	
Nombre de patients traités (ITTm <sup>a</sup> )	273	273
<b>HbA1c</b>		
Moyenne à l'inclusion	8,13	8,12
Variation de la moyenne ajustée depuis l'inclusion	-0,40	-0,44
Différence des moyennes ajustées <sup>b</sup>	0,04 [-0,098; 0,185]	
<b>Dose d'insuline basale<sup>c</sup> (U/kg)</b>		
Dose moyenne à l'inclusion	0,32	0,32
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,15	0,09
<b>Poids<sup>d</sup> (kg)</b>		
Moyenne à l'inclusion	81,89	81,80
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,46	1,02

IGlar: Insuline glargine 100 unités/ml

a ITTm: Intention de traitement modifiée

b Différence de traitement Toujeo-insuline glargine 100 unités/ml; [Intervalle de confiance de 95%]

c Variation de l'inclusion au 6<sup>ème</sup> mois (cas observé)

d Variation entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur enregistrée à la fin de la période principale de 6 mois.

Tableau 2: Résultats des études cliniques chez les patients diabétiques de type 2

26 <sup>ème</sup> semaine de traitement						
	Patients déjà traités par une insuline basale		Patients déjà traités par une insuline basale		Patients naïfs d'insuline	
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide ± metformine		Médicaments antidiabétiques non insuliniques			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Nombre de patients traités <sup>a</sup>	404	400	403	405	432	430
<b>HbA1c</b>						
Moyenne à l'inclusion	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Variation moyenne ajustée depuis l'inclusion	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Différence des moyennes ajustées <sup>b</sup>	-0,03 [-0,144 ; 0,083]		-0,03 [-0,168 ; 0,099]		0,04 [-0,090 ; 0,174]	
<b>Dose d'insuline basale<sup>c</sup> (U/kg)</b>						
Moyenne à l'inclusion	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
<b>Poids<sup>d</sup> (kg)</b>						
Moyenne à l'inclusion	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Variation moyenne depuis l'inclusion	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Insuline glargine titrée à 100 unités/ml

a ITTm: Intention de traitement modifiée

b Différence de traitement Toujeo-insuline glargine 100 unités/ml ; [Intervalle de confiance de 95%]

c Variation de l'inclusion au 6<sup>ème</sup> mois (cas observé)

d Variation entre la valeur à l'inclusion et la dernière valeur enregistrée à la fin de la période principale de 6 mois.

Tableau 3: Résumé des épisodes hypoglycémiques de l'étude clinique chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2

<b>Population diabétique</b>	<b>Diabète de type 1</b> Patients déjà traités par une insuline basale		<b>Diabète de type 2</b> Patients déjà traités par une insuline basale		<b>Diabètes de type 2</b> Patients naïfs d'insuline ou déjà traités par une insuline basale	
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide		Analogue d'insuline rapide ± metformine		Médicaments antidiabétiques non insuliniques	
	<b>Toujeo</b>	<b>IGlar</b>	<b>Toujeo</b>	<b>IGlar</b>	<b>Toujeo</b>	<b>IGlar</b>
<b>Fréquence (%) des hypoglycémies sévères<sup>a</sup> (n/N Total)</b>						
Durée complète de l'étude <sup>d</sup>	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]	
<b>Fréquence (%) des hypoglycémies confirmées<sup>b</sup> (n/N Total)</b>						
Durée complète de l'étude	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]	
<b>Fréquence (%) des hypoglycémies nocturnes confirmées<sup>c</sup> (n/N Total)</b>						
De la 9 <sup>ème</sup> semaine à la fin de l'étude	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: Insuline glargine 100 unités/ml

<sup>a</sup> Hypoglycémie sévère : Episode nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour administrer au patient des glucides, du glucagon ou d'autres actions de réanimation.

<sup>b</sup> Hypoglycémie confirmée: Toute hypoglycémie sévère et/ou confirmée par une valeur plasmatique de glucose  $\leq$  3,9 mmol/l.

<sup>c</sup> Hypoglycémie nocturne: Episode hypoglycémique se déroulant entre 00h00 et 05h59.

<sup>d</sup> Période de traitement de 6 mois

\*RR: ratio du risque estimé; [intervalle de confiance 95%]

#### Flexibilité dans le moment d'administration

La sécurité et l'efficacité de Toujeo administré à horaire fixe ou variable ont aussi été évaluées dans 2 études cliniques randomisées, ouvertes d'une durée de 3 mois. Les patients diabétiques de type 2 (n=194) recevaient Toujeo une fois par jour le soir, ou à la même heure chaque jour (horaire d'administration fixe) ou dans les 3 heures avant ou après l'heure habituelle d'administration (horaire d'administration variable). Lorsque l'horaire d'administration était variable, cela n'avait pas d'incidence sur le contrôle glycémique et la fréquence des hypoglycémies.

#### Anticorps

Les résultats des études comparant Toujeo et l'insuline glargine 100 unités/ml n'ont pas montré de différences en termes de développement d'anticorps anti-insuline, d'efficacité, de sécurité ou de dose d'insuline basale entre Toujeo et l'insuline glargine 100 unités/ml.

#### Poids

Chez les patients traités par Toujeo, une variation moyenne du poids inférieure à 1 kg a été observée à la fin de la période de 6 mois de traitement (voir tableaux 1 et 2).

#### Résultats d'une étude sur la progression de la rétinopathie diabétique

Les effets de l'insuline glargine 100 unités/ml (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert contrôlée versus NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a été recherchée par photographie du fond d'oeil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine 100 unités/ml a été comparée à l'insuline NPH.

#### Etude évaluant l'efficacité à long terme et les résultats de tolérance

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) a été une étude multicentrique, randomisée, en plan factoriel 2x2, conduite chez 12 537 patients à haut risque cardiovasculaire (CV) présentant soit une anomalie de la glycémie à jeun ou une intolérance au glucose (12% des patients), soit un diabète de type 2 traité par zéro ou un antidiabétique oral (88% des patients). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de l'insuline glargine 100 unités/ml (n=6264), titrée de manière à atteindre une glycémie à jeun  $\leq$ 95 mg/dl (5,3 mmol/L), soit un traitement standard (n=6273).

Le premier co-critère principal d'efficacité a été le temps jusqu'à la survenue d'un premier évènement à type de décès d'origine CV, ou d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal. Le second co-critère principal a été le temps jusqu'à la survenue de l'un des évènements du premier co-critère principal, ou d'une procédure de revascularisation (coronarienne, carotidienne ou périphérique), ou d'une

hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les critères secondaires d'efficacité ont inclus la mortalité toutes causes confondues et un critère composite d'atteintes microvasculaires.

L'insuline glargine 100 unités/ml n'a pas altéré le risque relatif de morbidité et de mortalité CV comparativement au traitement standard. Aucune différence n'a été observée entre l'insuline glargine et le traitement standard pour les deux co-critères principaux d'efficacité, ni pour chacun des événements évalués isolément dans ces deux critères, ni pour toutes les causes de mortalité, ni pour les atteintes microvasculaires.

La dose moyenne d'insuline glargine 100 unités/ml à la fin de l'étude a été de 0,42 U/kg. La valeur médiane de l'HbA1c a été de 6,4% à l'inclusion, puis cette valeur sous traitement a été comprise entre 5,9% et 6,4% dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et entre 6,2% et 6,6% dans le groupe traitement standard pendant toute la durée du suivi.

Les taux d'hypoglycémie sévère (nombre de patients pour 100 patients par année d'exposition) ont été de 1,05 dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et de 0,30 dans le groupe traitement standard ; les taux d'hypoglycémie non sévère confirmée ont été de 7,71 dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et de 2,44 dans le groupe traitement standard. Au cours de cette étude de 6 ans, 42% des patients du groupe insuline glargine 100 unités/ml n'ont jamais présenté d'hypoglycémie.

Lors de la dernière visite de suivi, il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,4 kg dans le groupe insuline glargine 100 unités/ml et une diminution moyenne de 0,8 kg dans le groupe traitement standard.

#### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Toujeo ont été étudiées au cours d'une étude clinique contrôlée randomisée 1:1 réalisée en ouvert chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1 pendant une période de 26 semaines (n = 463). Le bras Toujeo comprenait 73 enfants âgés de moins de 12 ans et 160 enfants âgés d'au moins 12 ans. Toujeo administré une fois par jour a montré une réduction similaire de l'HbA1c et de la glycémie à jeun entre le début de l'étude et la semaine 26 en comparaison à l'insuline glargine 100 unités/mL.

L'analyse de la dose-réponse a montré qu'après la phase initiale de titration, les doses ajustées au poids des patients pédiatriques sont plus élevées que chez les patients adultes à l'état d'équilibre.

Au total, l'incidence des hypoglycémies quelque soit la catégorie de patients était similaire dans les deux groupes de traitement, avec 97,9 % chez les patients du groupe Toujeo et 98,2 % chez ceux du groupe insuline glargine 100 unités/mL ayant signalé au moins un événement. De même, les hypoglycémies nocturnes étaient comparables dans les groupes de traitement Toujeo et insuline glargine 100 unités/mL. Le pourcentage de patients ayant signalé une hypoglycémie sévère était plus faible chez les patients du groupe Toujeo que chez les patients du groupe insuline glargine 100 unités/mL, avec 6 % et 8,8 % respectivement. Le pourcentage de patients présentant des épisodes hyperglycémiques avec cétose était plus faible pour Toujeo que pour l'insuline glargine 100 unités/mL, avec 6,4 % et 11,8 %, respectivement. Aucun problème de sécurité n'a été identifié avec Toujeo en ce qui concerne les événements indésirables et les paramètres standards de sécurité. L'apparition d'anticorps anti-insuline était rare et sans impact clinique. Les données d'efficacité et de sécurité chez les enfants diabétiques de type 2 ont été extrapolées à partir des données observées chez les adolescents et les adultes atteints de diabète de type 1 et chez les adultes atteints de diabète de type 2. Ces résultats confortent l'utilisation de Toujeo chez les patients pédiatriques atteints de diabète de type 2.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption et distribution

Chez des sujets sains comme chez des patients diabétiques, l'analyse des concentrations sériques d'insuline a montré une absorption plus lente et plus prolongée, ce qui a entraîné un profil temps-concentration plus plat après une injection sous-cutanée de Toujeo comparée à l'insuline glargine 100 unités/ml.

Les profils pharmacocinétiques étaient cohérents avec l'activité pharmacodynamique de Toujeo.

L'état d'équilibre compris dans la marge thérapeutique est atteint après 3-4 jours d'administration quotidienne de Toujeo.

Après injection sous-cutanée de Toujeo, la variabilité intra-individuelle, définie comme le coefficient de variation de l'exposition à l'insuline pendant 24 heures, était basse, à un niveau stable (17,4%).

#### Biotransformation

Après injection sous-cutanée, l'insuline glargine est rapidement dégradée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta ; cette dégradation donne naissance à deux métabolites actifs, M1 (la 21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, le principal métabolite en circulation est le métabolite M1. La concentration en métabolite M1 augmente avec la dose d'insuline glargine administrée. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré que les effets de l'injection sous-cutanée de l'insuline glargine sont principalement dus au métabolite M1. L'insuline glargine et le métabolite M2 n'étaient pas détectables chez la grande majorité des sujets et, lorsqu'ils étaient détectables, leurs concentrations étaient indépendantes de la dose administrée et de la formulation d'insuline glargine.

#### Élimination

Après administration intraveineuse, les demi-vies d'élimination apparentes de l'insuline glargine et de l'insuline humaine sont comparables.

La demi-vie après l'administration sous-cutanée de Toujeo est déterminée par le taux d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie de Toujeo après injection sous-cutanée est de 18-19 heures, indépendamment de la dose administrée.

#### Population pédiatrique

L'analyse pharmacocinétique de population a été effectuée pour Toujeo à partir des données de concentration de son principal métabolite M1 en utilisant les données de 75 sujets pédiatriques (âgés de 6 à moins de 18 ans) atteints de diabète de type 1. Le poids affecte la clairance de Toujeo de façon non linéaire. Par conséquent, l'exposition (ASC) chez les patients pédiatriques est légèrement inférieure à celle des adultes lorsqu'ils reçoivent la même dose ajustée au poids.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure de zinc  
Métacrésol  
Glycérol  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Toujeo ne doit être ni mélangé ni dilué avec aucune autre insuline ou autres médicaments.  
Le mélange ou la dilution peuvent changer son profil d'action et sa durée d'action et le mélange peut provoquer une précipitation.

### 6.3 Durée de conservation

Toujeo SoloStar  
30 mois

Toujeo DoubleStar  
36 mois

#### Durée de conservation après la première utilisation du stylo

Ce médicament peut être conservé jusqu'à 6 semaines au maximum, à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la chaleur directe ou de la lumière directe. Ne pas conserver les stylos en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le capuchon du stylo doit être remis sur le stylo après chaque injection afin de le protéger de la lumière.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

#### Avant première utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler ou placer près du congélateur ou d'une poche de congélation.  
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

#### Après première utilisation ou si transporté en tant que stylo de rechange

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Stylo SoloStar

Cartouche (verre incolore de type 1), avec un piston gris (caoutchouc bromobutyle) et un sertissage (aluminium) avec un bouchon (caoutchouc stratifié bromobutyle/isoprène). La cartouche est scellée dans un stylo injecteur jetable. Chaque cartouche contient 1,5 ml de solution.

Disponible en boîtes de 1, 3, 5 et 10 stylo(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.

### Stylo DoubleStar

Cartouche (verre incolore de type 1), avec un piston noir (caoutchouc bromobutyle) et un sertissage (aluminium) avec un bouchon (caoutchouc stratifié bromobutyle/isoprène). La cartouche est scellée dans un stylo injecteur jetable. Chaque cartouche contient 3 ml de solution.

Disponible en boîtes de 1, 3, 6 (2 boîtes de 3), 9 (3 boîtes de 3) et 10 stylo(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Les aiguilles ne sont pas fournies dans la boîte.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant la première utilisation, le stylo doit être conservé à température ambiante pendant 1 heure au minimum.

Le mode d'emploi inclus dans la notice doit être lu avec attention avant toute utilisation du stylo prérempli Toujeo SoloStar ou Toujeo DoubleStar. Les stylos préremplis Toujeo doivent être utilisés tel que recommandé dans ce mode d'emploi (voir rubrique 4.2). Informer vos patients de la nécessité d'effectuer un test de sécurité tel que décrit à l'étape 3 du mode d'emploi. S'ils ne le font pas, la totalité de la dose pourrait ne pas être administrée. Dans ce cas, les patients doivent augmenter la fréquence de contrôle de leur glycémie et pourraient avoir besoin de s'administrer une dose additionnelle d'insuline.

La cartouche doit être inspectée avant utilisation. Elle ne doit être utilisée que si la solution est claire, incolore, sans particules solides visibles et que si elle a la fluidité de l'eau. Comme Toujeo est une solution claire, elle ne nécessite pas une remise en suspension avant emploi.

L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre Toujeo et d'autres insulines. Le dosage « 300 » est surligné en couleur jaune sur l'étiquette du stylo (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés que le compteur de doses des stylos préremplis Toujeo SoloStar ou Toujeo DoubleStar indique le nombre d'unités de Toujeo qui sera injecté. Aucun nouveau calcul de dose n'est requis.

- Le stylo Toujeo SoloStar contient 450 unités de Toujeo. Il délivre des doses comprises entre 1 et 80 unités par injection, par intervalle de 1 unité.
- Le stylo Toujeo DoubleStar contient 900 unités de Toujeo. Il délivre des doses comprises entre 2 et 160 unités par injection, par intervalle de 2 unités.
- Pour réduire le risque potentiel de sous-dosage, Toujeo DoubleStar est recommandé pour les patients nécessitant au moins 20 unités par jour.
- Si les tests de sécurité ne sont pas effectués avant la première utilisation d'un nouveau stylo, un sous-dosage d'insuline peut survenir.

Une seringue ne doit jamais être utilisée pour prélever Toujeo de la cartouche du stylo prérempli, un surdosage sévère pourrait survenir (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).

Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée avant chaque injection. Les aiguilles doivent être jetées immédiatement après utilisation. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. La réutilisation d'aiguilles augmente le risque d'obstruction de l'aiguille, ce qui peut entraîner un sous-dosage ou un surdosage. Utiliser une aiguille neuve stérile à chaque injection permet aussi de minimiser le risque de contamination et d'infection. Si l'aiguille se retrouve obstruée, le patient devra suivre les instructions décrites dans l'étape 3 du mode d'emploi accompagnant la notice (voir rubriques 4.2, et 4.4).

Les aiguilles usagées doivent être jetées dans un collecteur spécifique, ou éliminées comme indiqué par les autorités locales.

Les stylos vides ne doivent jamais être réutilisés et devront être jetés de manière appropriée.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, les stylos d'insuline ne doivent pas être utilisés pour plus d'un patient, même en cas de changement d'aiguille (voir rubrique 4.2).

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

### L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2000.

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 17 février 2015

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/03/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<http://www.ema.europa.eu>