BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Toujeo 300 eenheden/ml SoloStar, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Toujeo 300 eenheden/ml DoubleStar, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 300 eenheden insuline glargine* (overeenkomend met 10,91 mg).

SoloStar pen
Elke pen bevat 1,5 ml oplossing voor injectie, gelijk aan 450 eenheden.

DoubleStar pen
Elke pen bevat 3 ml oplossing voor injectie, gelijk aan 900 eenheden.

*Insuline glargine wordt bereid door middel van recombinant-DNA-technologie in *Escherichia coli*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Toujeo is een basale insuline voor eenmaaldaagse toediening op een willekeurig tijdstip van de dag, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Het doseringsschema (dosis en tijdstip) dient te worden aangepast op basis van de individuele respons.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 moet Toujeo gecombineerd worden met kort-/snelwerkende insuline om in de insulinebehoefte tijdens de maaltijd te voorzien.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 kan Toujeo ook samen met andere bloedglucoseverlagende medicatie gegeven worden.

De sterkte van dit preparaat wordt aangegeven in eenheden. Deze eenheden zijn uitsluitend voor Toujeo en zijn niet gelijk aan IE of de eenheden die gebruikt worden om de sterkte van andere insulineanalogen aan te geven (zie rubriek 5.1).

Flexibiliteit in het tijdstip van toediening

Indien nodig kunnen patiënten Toujeo toedienen tot 3 uur voor of tot 3 uur na hun gebruikelijke tijdstip van toediening (zie rubriek 5.1).

Patiënten die een dosis zijn vergeten, dienen te worden geadviseerd om hun bloedglucosespiegel te controleren en om daarna hun gebruikelijke eenmaaldaagse doseringsschema weer te volgen. Patiënten moeten gewaarschuwd worden geen dubbele dosis te injecteren om een vergeten dosis te compenseren.

Start van de behandeling

Patiënten met diabetes mellitus type 1
Toujeo dient eenmaal daags gebruikt te worden in combinatie met maaltijdinsuline en moet individueel gedoseerd worden.

Patiënten met diabetes mellitus type 2
De aanbevolen dagelijkse startdosis is 0,2 eenheden/kg gevolgd door individuele dosisaanpassingen.

Omzetting tussen insuline glargine 100 eenheden/ml en Toujeo

Insuline glargine 100 eenheden/ml en Toujeo zijn niet bio-equivalent en zijn niet direct onderling uitwisselbaar.

- Omzetten van insuline glargine 100 eenheden/ml naar Toujeo kan worden gedaan op basis van eenheid-voor-eenheid, maar een hogere dosis Toujeo (ongeveer 10-18%) kan nodig zijn om de streefwaarden voor de plasmaglucosespiegels te bereiken.
- Indien wordt omgezet van Toujeo naar insuline glargine 100 eenheden/ml, dient de dosis te worden verlaagd (ongeveer met 20%) om het risico op hypoglykemie te verkleinen.

Nauwgezette metabole controle wordt aanbevolen tijdens de omzetting en in de eerste weken daarna.

Omzetting van andere basale insulines naar Toujeo

Indien overgegaan wordt van een behandelschema met een middellang- of langwerkend insuline naar een behandelschema met Toujeo, kan een verandering van de dosis basale insuline gewenst zijn en moet de bijkomende bloedglucoseverlagende behandeling mogelijk bijgesteld worden (dosering en tijdstip van toedienen van de aanvullende kortwerkende insulines of snelwerkende insulineanalogen of de dosering van bloedglucoseverlagende niet-insulinegeneesmiddelen).

- De omzetting van eenmaal daags basale insulines naar eenmaal daags Toujeo kan eenheid-voor-eenheid worden gedaan gebaseerd op de voorheen gebruikte dosis basale insuline.
- Wanneer wordt overgegaan van tweemaal daags basale insulines naar eenmaal daags Toujeo, is de aanbevolen startdosis Toujeo 80% van de totale dagelijkse dosis basale insuline die wordt gestopt.

Patiënten die een hoge dosering insuline gebruiken vanwege antistoffen tegen humane insuline, kunnen een verbeterde insulinerespons ervaren bij het gebruik van Toujeo.

Nauwgezette metabole controle wordt aanbevolen tijdens de omzetting en in de eerste weken daarna.

Bij een verbeterde metabole controle en een daarmee samenhangende vergrote insulinegevoeligheid is het mogelijk dat een verdere aanpassing van het doseringsschema noodzakelijk is. Het aanpassen van de dosis kan bijvoorbeeld ook nodig zijn wanneer er veranderingen zijn in het gewicht of in de levensstijl van de patiënt, wanneer het tijdschema van de insulinedosis verandert of wanneer andere omstandigheden zich voordoen

waardoor de gevoeligheid voor hypo- of hyperglykemie groter is (zie rubriek 4.4).

Omzetting van Toujeo naar andere basale insulines

Medisch toezicht met goede metabole controle wordt aanbevolen tijdens de omzetting en in de eerste weken daarna.
Raadpleeg de productinformatie van het geneesmiddel waarnaar de patiënt overgaat.

Speciale patiëntengroepen

Toujeo kan gebruikt worden bij ouderen, patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen, en jongeren en kinderen vanaf 6 jaar.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)
Bij ouderen kan een progressieve verslechtering van de nierfunctie leiden tot een gestage vermindering van de insulinebehoefte (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Nierfunctiestoornissen
Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie kan de behoefte aan insuline verminderd zijn als gevolg van het verminderde insulinemetabolisme (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornissen
Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie kan de insulinebehoefte verminderd zijn als gevolg van het verminderde vermogen tot gluconeogenese en een verminderd insulinemetabolisme.

Pediatrische patiënten
Toujeo kan worden gebruikt bij jongeren en kinderen vanaf 6 jaar op basis van dezelfde principes als bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).
Bij het overschakelen van basale insuline naar Toujeo moet de dosisverlaging van basale en bolusinsuline op individuele basis worden overwogen, om het risico op hypoglykemie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

De veiligheid en werkzaamheid van Toujeo bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Toujeo mag alleen subcutaan worden toegediend.
Toujeo wordt via subcutane injectie toegediend in de buikwand, de bovenarm of het dijbeen.
De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Toujeo mag niet intraveneus worden toegediend. De verlengde werkingsduur van Toujeo is afhankelijk van injectie in subcutaan weefsel. Het intraveneus toedienen van de gebruikelijke subcutane dosis kan resulteren in ernstige hypoglykemie.
Toujeo mag niet in insuline-infusiepompen worden gebruikt.

Toujeo is beschikbaar in twee voorgevulde pennen. Het dosisvenster toont het aantal eenheden Toujeo dat geïnjecteerd zal worden. De Toujeo SoloStar en Toujeo DoubleStar voorgevulde pennen zijn speciaal ontworpen voor Toujeo, daarom is er voor beide pennen geen omrekening van de dosis nodig.

Voor gebruik van Toujeo SoloStar voorgevulde pen of Toujeo DoubleStar voorgevulde pen moet de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig doorgelezen worden (zie rubriek 6.6).

Met de Toujeo SoloStar voorgevulde pen kan een dosis van 1-80 eenheden per enkele injectie, in stappen van 1 eenheid, geïnjecteerd worden.

Met de Toujeo DoubleStar voorgevulde pen kan een dosis van 2-160 eenheden per enkele injectie, in stappen van 2 eenheden, geïnjecteerd worden.

Indien overstap van Toujeo SoloStar naar Toujeo DoubleStar plaatsvindt en wanneer de eerdere dosis van de patiënt een oneven aantal was (b.v. 23 eenheden), dan moet de dosis worden verhoogd of verlaagd met 1 eenheid (b.v. 24 of 22 eenheden).

Toujeo DoubleStar voorgevulde pen wordt aanbevolen voor patiënten die minstens 20 eenheden per dag nodig hebben (zie rubriek 6.6)

Toujeo mag niet uit de patroon van de Toujeo SoloStar voorgevulde pen of Toujeo DoubleStar voorgevulde pen opgezogen worden in een injectiespuit. Dit kan resulteren in ernstige overdosering (zie rubrieken 4.4, 4.9 en 6.6).

Voor iedere injectie moet een nieuwe steriele naald geplaatst worden. Hergebruik van naalden vergroot het risico op een verstopte naald, hetgeen onder- of overdosering kan veroorzaken (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Om mogelijke overdracht van ziekten te voorkomen, dienen insulinepennen nooit te worden gebruikt bij meer dan één persoon, zelfs niet indien de naald wordt verwisseld (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Toujeo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van diabetische ketoacidose. In plaats daarvan wordt in dergelijke gevallen een intraveneus toegediende kortwerkende insuline aanbevolen.

Indien er onvoldoende controle van de glucosespiegel plaatsvindt of er een neiging tot hyper- of hypoglykemische episodes bestaat, dienen het naleven door de patiënt van het voorgeschreven behandelschema, de injectieplaatsen en een juiste injectietechniek en alle andere relevante factoren te worden beoordeeld, voordat een aanpassing van de dosering wordt overwogen.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Hypoglykemie
Het tijdstip waarop een hypoglykemie zich voordoet is afhankelijk van het werkingsprofiel van de gebruikte insulines en kan daarom veranderen als het behandelschema gewijzigd wordt.

Bij patiënten bij wie hypoglykemische episodes een bijzondere klinische relevantie kunnen hebben, zoals patiënten met een significante stenose van de coronaire arteriën of van de bloedvaten die de hersenen van bloed voorzien (risico op cardiale of cerebrale complicaties van hypoglykemie) en bij patiënten met proliferatieve retinopathie, in het bijzonder wanneer deze niet behandeld worden met fotocoagulatie (risico op voorbijgaande amaurose volgend op hypoglykemie), dient een bijzondere zorgvuldigheid betracht te worden en een geïntensiveerde controle van de bloedglucosespiegels wordt aanbevolen.

Patiënten dienen zich bewust te zijn van omstandigheden waarin de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie afnemen. Bij bepaalde risicogroepen kunnen de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie zijn veranderd, minder duidelijk of afwezig zijn. Dit zijn onder andere patiënten:

- bij wie de glucosehuishouding aanzienlijk verbeterd is,
- bij wie een hypoglykemie zich geleidelijk ontwikkelt,
- die ouder dan 65 jaar zijn,
- na het overgaan van dierlijke insuline naar humane insuline,
- bij wie een autonome neuropathie aanwezig is,
- met een lange geschiedenis van diabetes,
- die lijden aan een psychiatrische ziekte,
- die gelijktijdig een behandeling ondergaan met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Dergelijke situaties kunnen resulteren in ernstige hypoglykemie (en mogelijk bewustzijnsverlies) voordat de patiënt zich bewust is van de hypoglykemie.

De verlengde werking van insuline glargine kan het herstel van een hypoglykemie vertragen.

Indien er normale of verlaagde waarden voor geglycosyleerd hemoglobine worden gevonden, dient er aan terugkerende, niet-onderkende (vooral nachtelijke) episodes van hypoglykemie te worden gedacht.

Therapietrouw van de patiënt aan de dosering en het voorgeschreven dieet, een juiste insulinetoediening en het zich bewust zijn van hypoglykemiesymptomen zijn essentieel om het risico op een hypoglykemie te verminderen. Factoren die de gevoeligheid voor een hypoglykemie vergroten, vereisen een bijzonder nauwkeurige controle en kunnen het noodzakelijk maken dat de dosering aangepast wordt. Dit zijn onder andere:

- verandering van injectiegebied,
- verhoogde insulinegevoeligheid (bijvoorbeeld door het wegvallen van stressfactoren),
- ongebruikelijke, verhoogde of langdurige lichamelijke activiteit,
- bijkomende ziekten (bijvoorbeeld overgeven, diarree),
- onvoldoende voedselinname,
- overgeslagen maaltijden,
- alcoholgebruik,
- bepaalde niet-gecompenseerde endocriene afwijkingen (bijvoorbeeld hypothyreoïdie en adenohypofysaire insufficiëntie of bijnierschorsinsufficiëntie),
- bijkomende behandeling met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Omzettingen tussen insuline glargine 100 eenheden/ml en Toujeo
Omdat insuline glargine 100 eenheden/ml en Toujeo niet bio-equivalent zijn en niet onderling uitwisselbaar, kan bij omzetting een aanpassing van de dosis nodig zijn. Het omzetten dient alleen plaats te vinden onder strikt medisch toezicht (zie rubriek 4.2).

Omzettingen tussen andere insulines en Toujeo
Het omzetten van een patiënt van een ander type of merk insuline op Toujeo, en vice versa, dient onder strikt medisch toezicht plaats te vinden. Veranderingen in de sterkte, het merk (fabrikant), het type (kortwerkend, NPH, lente, langwerkend, etc.), het soort (dierlijk, humaan, humane insulineanaloog) en/of de productiemethode kunnen een wijziging van de dosis nodig maken (zie rubriek 4.2).

Bijkomende ziekten
Bijkomende ziekten vereisen een intensievere metabole controle. In veel gevallen zijn urinetesten op ketonlichamen geïndiceerd en het is vaak

noodzakelijk om de insulinedosering aan te passen. De behoefte aan insuline is vaak verhoogd. Patiënten met diabetes type 1 moeten doorgaan met het regelmatig consumeren van ten minste een kleine hoeveelheid koolhydraten, ook als zij weinig of geen voedsel kunnen eten of overgeven, etc. en ze dienen de insuline nooit helemaal weg te laten.

Insulineantistoffen
De toediening van insuline kan het lichaam aanzetten tot de aanmaak van insulineantistoffen. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van zulke insulineantistoffen aanpassing van de insulinedosering noodzakelijk maken om de neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren.

Combinatie van Toujeo met pioglitazon
Gevallen van hartfalen zijn gemeld wanneer pioglitazon is gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op de ontwikkeling van hartfalen. Dit moet in overweging worden genomen indien behandeling met de combinatie van pioglitazon en Toujeo wordt overwogen. Indien deze combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten te worden geobserveerd op signalen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Gebruik van pioglitazon dient te worden gestaakt bij verslechtering van cardiale symptomen.

Preventie van medicatiefouten
Medicatie fouten zijn gemeld waarbij andere insulines, met name kortwerkende insulines, zijn per ongeluk toegediend in plaats van langwerkende insulines. Het insuline-etiket dient altijd te worden gecontroleerd vóór elke injectie om medicatievergissingen tussen Toujeo en andere insulines te voorkomen (zie rubriek 6.6).

Om doseringsfouten en potentiële overdosering te voorkomen dienen patiënten geïnstrueerd te worden om nooit een injectiespuit te gebruiken om Toujeo (insuline glargine 300 eenheden/ml) uit de Toujeo Solostar voorgevulde pen of de Toujeo Doublestar voorgevulde pen op te zuigen (zie rubrieken 4.9 en 6.6).

Voor iedere injectie moet een nieuwe steriele naald geplaatst worden. Patiënten dienen ook geïnstrueerd te worden om naalden niet te hergebruiken. Het hergebruiken van naalden verhoogt het risico op verstopte naalden, wat onder- of overdosering kan veroorzaken. Indien naalden verstopt raken, moeten patiënten de instructies volgen die worden beschreven in ‘Stap 3’ van de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter (zie rubriek 6.6).

Patiënten moeten visueel het gekozen aantal eenheden op het dosisvenster van de pen controleren. Blinden en slechtzienden moeten geadviseerd worden om hulp te vragen van een ander persoon, die goede ogen heeft en getraind is in het gebruik van de insulinepen.

Zie ook rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. het is in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal stoffen beïnvloedt de glucosehuishouding en kan een aanpassing in de dosering van insuline glargine vereisen.

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen versterken en de gevoeligheid voor hypoglykemie kunnen vergroten, zijn onder andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, angiotensine-converterend enzym (ACE-)remmers, disopyramide, fibraten, fluoxetine, monoamineoxidase (MAO-)remmers, pentoxifylline, propoxyfeen, salicylaten en antibiotica van het sulfonamidetype.

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen verminderen, zijn onder andere corticosteroïden, danazol, diazoxide, diuretica, glucagon, isoniazide, oestrogenen en progestagenen, fenothiazinederivaten, somatropine, sympathicomimetische geneesmiddelen (bijvoorbeeld epinefrine [adrenaline], salbutamol, terbutaline), schildklierhormonen, atypische antipsychotica (bijvoorbeeld clozapine en olanzapine) en proteaseremmers.

Bètablokkers, clonidine, lithiumzouten of alcohol kunnen het bloedglucoseverlagend effect van insuline versterken of verzwakken. Pentamidine kan hypoglykemie veroorzaken, die soms gevolgd wordt door een hyperglykemie.
In aanvulling hierop kunnen, onder invloed van sympathicolytische geneesmiddelen, zoals bètablokkers, clonidine, guanethidine en reserpine, de symptomen voor adrenerge contraregulatie verminderd of afwezig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Toujeo bij zwangere vrouwen.

Er zijn voor insuline glargine geen klinische gegevens voorhanden uit gecontroleerde klinische studies over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten met een geneesmiddel dat insuline glargine 100 eenheden/ml bevat) duidt erop dat insuline glargine geen specifieke ongewenste effecten op de zwangerschap heeft en niet specifiek misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit.
Het gebruik van Toujeo tijdens de zwangerschap kan worden overwogen indien dit klinisch noodzakelijk is.

Voor patiënten met een al bestaande diabetes of zwangerschapsdiabetes is het essentieel dat zij gedurende de zwangerschap een goede metabole controle handhaven om ongewenste uitkomsten gerelateerd aan hyperglykemie te voorkomen. De insulinebehoefte kan gedurende het eerste trimester afnemen en neemt gewoonlijk tijdens het tweede en derde trimester toe. Onmiddellijk na de bevalling neemt de insulinebehoefte snel af (verhoogd risico op een hypoglykemie). Een zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegels is essentieel.

Borstvoeding
Het is niet bekend of insuline glargine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De verwachting is dat ingenomen insuline glargine geen metabole effecten heeft op de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling, omdat de peptide insuline glargine in het humane maag-darmkanaal wordt verteerd tot aminozuren.
Het is mogelijk dat bij vrouwen die borstvoeding geven aanpassing van de insulinedosering en het dieet nodig zijn.

Vruchtbaarheid
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kunnen verminderd zijn bij hypoglykemie of hyperglykemie of, bijvoorbeeld, als gevolg van een verminderd gezichtsvermogen. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijvoorbeeld bij het besturen van een auto of het bedienen van machines).

Patiënten dienen geadviseerd te worden maatregelen te treffen om hypoglykemie tijdens het autorijden te voorkomen. Dit is vooral belangrijk voor diegenen die de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie minder goed of helemaal niet herkennen of die frequent episodes van hypoglykemie hebben. Het zou overwogen moeten worden of het wel raadzaam is onder deze omstandigheden te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek met Toujeo (zie rubriek 5.1) en gedurende klinische ervaring met insuline glargine 100 eenheden/ml.
Hypoglykemie, in het algemeen de meest frequente bijwerking bij insulinetherapie, kan optreden wanneer de insulinedosis in verhouding tot de insulinebehoefte te hoog is.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Onderstaande bijwerkingen, waargenomen tijdens klinisch onderzoek, zijn geclassificeerd volgens de systeem/orgaanklassen in volgorde van afnemende incidentie (zeer vaak: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100, < 1/10; soms: ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000; zeer zelden: < 1/10.000; niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				allergische reacties		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	hypoglykemie					
Zenuwstelsel-aandoeningen					dysgeusie	
Oogaandoeningen				verslechter-de visus retinopathie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		lipohypertrofie	lipoatrofie			Cutane amyloïdose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		reacties op de injectieplaats		oedeem		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Ernstige hypoglykemische aanvallen kunnen, vooral wanneer deze recidiverend zijn, leiden tot neurologische schade. Langdurige of ernstige hypoglykemische episodes kunnen levensbedreigend zijn.

Bij veel patiënten worden de verschijnselen en symptomen van neuroglycopenie voorafgegaan door verschijnselen van adrenerge contraregulatie. In het algemeen geldt dat hoe groter en sneller de daling van bloedglucose is, des te meer uitgesproken het fenomeen van contraregulatie en de symptomen ervan is.

Immuunsysteemaandoeningen
Allergische reacties van het “Immediate-type” op insuline zijn zeldzaam. Dergelijke reacties op insuline (waaronder insuline glargine) of op de hulpstoffen kunnen bijvoorbeeld in verband worden gebracht met gegeneraliseerde huidreacties, angio-oedeem, bronchospasmen, hypotensie en shock, en kunnen levensbedreigend zijn. In klinische studies met Toujeo bij volwassen patiënten was de incidentie van allergische reacties gelijk tussen met Toujeo behandelde patiënten (5,3%) en met insuline glargine 100 eenheden/ml behandelde patiënten (4,5%).

Oogaandoeningen
Een merkbare verandering in de glucosehuishouding kan een tijdelijke visusstoornis veroorzaken, als gevolg van een tijdelijke verandering in de oogboldruk en de brekingsindex van de lens.

Door een verbeterde glucosehuishouding op lange termijn vermindert het risico op progressie van de diabetische retinopathie. Intensivering van de insulinetherapie met een abrupte verbetering van de glucosehuishouding kan echter verband houden met een tijdelijke verslechtering van diabetische retinopathie. Bij patiënten met proliferatieve retinopathie, met name indien niet met fotocoagulatie behandeld, kunnen ernstige hypoglykemische episodes resulteren in voorbijgaande amaurose.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Lipodystrofie en huidamyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insulineabsorptie vertragen. Voortdurende wisseling van de injectieplaats binnen het gegeven injectiegebied kan ertoe bijdragen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Reacties op de injectieplaats waren onder andere roodheid, pijn, jeuk, huiduitslag, zwelling of ontsteking. De meeste lichte reacties op insuline op de injectieplaats gaan gewoonlijk na een paar dagen of weken vanzelf over. In klinische studies met Toujeo bij volwassen patiënten was de incidentie van reacties op de injectieplaats gelijk tussen met Toujeo behandelde patiënten (2,5%) en met insuline glargine 100 eenheden/ml behandelde patiënten (2,8%).

Insuline kan zelden oedeem veroorzaken, vooral als een voordien slechte metabole regulering verbeterd wordt door een intensievere insulinetherapie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Toujeo zijn aangetoond in een onderzoek bij kinderen van 6 tot 18 jaar. De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij de pediatrische populatie wijzen niet op verschillen met de ervaringen bij de algemene diabetespopulatie (zie rubriek 5.1). De veiligheidsgegevens van het klinisch onderzoek zijn niet beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Andere speciale patiëntengroepen

Gebaseerd op de resultaten van klinische studies is het veiligheidsprofiel van Toujeo bij ouderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie hetzelfde als dat bij de algemene populatie (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via;
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen
Een overdosis insuline kan leiden tot ernstige en soms langdurige en levensbedreigende hypoglykemie.

Maatregelen
Lichte episodes van hypoglykemie kunnen gewoonlijk worden behandeld met orale koolhydraten. Het aanpassen van doseringen van het geneesmiddel, maaltijdpatronen of lichamelijke activiteit kan noodzakelijk zijn.

Ernstiger episodes met coma, convulsies of neurologische beschadigingen kunnen worden behandeld met glucagon of geconcentreerde intraveneuze glucose. Het kan nodig zijn door te gaan met het innemen van koolhydraten en met observatie, omdat hypoglykemie na een ogenschijnlijk klinisch herstel opnieuw kan optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend, ATC-code: A10A E04.

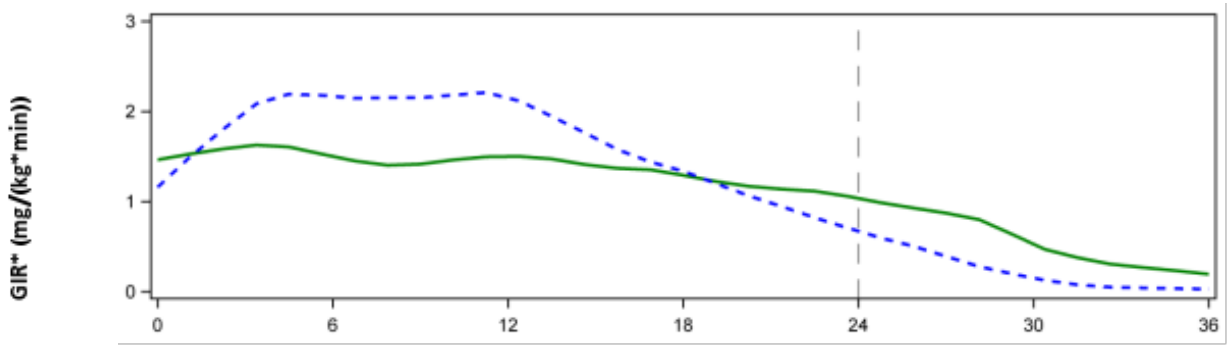
Werkingsmechanisme
De primaire werking van insuline, waaronder insuline glargine, is de regulering van het glucosemetabolisme. Insuline en haar analogen verlagen de bloedglucosespiegels door het stimuleren van perifere glucoseopname, vooral in skeletspieren en vet, en door het remmen van glucoseproductie door de lever. Insuline remt lipolyse in de adipocyt, remt proteolyse en bevordert eiwitsynthese.

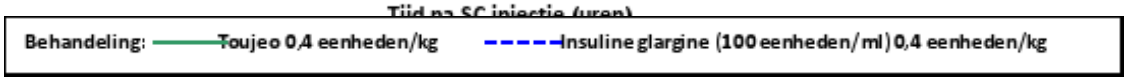
Farmacodynamische effecten
Insuline glargine is een humane insulineanaloog ontwikkeld om bij een neutrale pH een lage oplosbaarheid te hebben. Het is volledig oplosbaar bij pH 4. Na injectie in het subcutane weefsel wordt de zure oplossing geneutraliseerd, hetgeen leidt tot de vorming van een precipitaat waaruit voortdurend kleine hoeveelheden insuline glargine vrijkomen.

In euglykemische clampstudies bij patiënten met diabetes type 1 was het glucoseverlagend effect van Toujeo stabieler en langer in vergelijking met insuline glargine 100 eenheden/ml na subcutane injectie. Figuur 1 toont resultaten van een cross-overstudie bij 18 patiënten met diabetes type 1 uitgevoerd gedurende maximaal 36 uur na injectie. Het effect van Toujeo is waargenomen gedurende meer dan 24 uur (tot 36 uur) bij klinisch relevante doseringen.

De meer geleidelijke afgifte van insuline glargine uit het Toujeo-precipitaat in vergelijking met insuline glargine 100 eenheden/ml is toe te schrijven aan de vermindering van het injectievolume met tweederde, dat leidt tot een vermindering van de oppervlakte van het precipitaat.

Figuur 1: Werkingsprofiel bij steady-state bij patiënten met diabetes type 1 in een 36 uur durende euglykemische clampstudie





*GIR (Glucose infusion rate): bepaald als de hoeveelheid geïnfundeerde glucose om constante plasmaglucosespiegels te handhaven (gemiddelde waarden per uur). Het einde van the observatieperiode was 36 uur.

Insuline glargine wordt gemetaboliseerd tot 2 actieve metabolieten, M1 en M2 (zie rubriek 5.2).
Insulinereceptorbinding: Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat de affiniteit van insuline glargine en haar metabolieten M1 en M2 voor de humane insulinereceptor vergelijkbaar is met die van humane insuline.

IGF-1-receptorbinding: De affiniteit van insuline glargine voor de humane IGF-1-receptor is ongeveer 5 tot 8 keer groter dan die van humane insuline (maar ongeveer 70 tot 80 keer lager dan die van IGF-1), terwijl M1 en M2 met een iets lagere affiniteit binden aan de IGF-1-receptor in vergelijking met humane insuline.

De totale therapeutische insulineconcentratie (insuline glargine en haar metabolieten) die bij patiënten met diabetes type 1 werd vastgesteld, was duidelijk lager dan de benodigde concentratie voor een half maximale bezetting van de IGF-1-receptor en de daaropvolgende activatie van de door de IGF-1-receptor geïnitieerde mitogeen-proliferatieve route. Fysiologische concentraties van endogeen IGF-1 kunnen de mitogeen-proliferatieve route activeren; echter de therapeutische concentraties die bij insulinetherapie, waaronder behandeling met Toujeo, zijn vastgesteld, zijn aanzienlijk lager dan de farmacologische concentraties die nodig zijn om de IGF-1-route te activeren.

In een klinisch-farmacologisch onderzoek is gebleken dat intraveneuze insuline glargine en humane insuline even potent zijn wanneer ze in dezelfde dosering gegeven worden.

Net als bij alle andere insulines kan de werkingsduur van insuline glargine beïnvloed worden door lichamelijke activiteit en andere variabelen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De algehele werkzaamheid en veiligheid van Toujeo (insuline glargine 300 eenheden/ml) eenmaal daags ten aanzien van glykemische controle is vergeleken met die van eenmaal daags insuline glargine 100 eenheden/ml in open-label, gerandomiseerde, actief-gecontroleerde parallelstudies gedurende maximaal 26 weken, met daarin 546 patiënten met diabetes mellitus type 1 en 2.474 patiënten met diabetes mellitus type 2 (tabel 1 en 2). De resultaten van alle klinische onderzoeken met Toujeo tonen aan dat de HbA1c-reducties van baseline tot aan studie-einde niet-inferieur waren aan insuline glargine 100 eenheden/ml. Plasmaglucoseverlagingen aan het eind van de studie met Toujeo waren gelijk aan insuline glargine 100 eenheden/ml, met een geleidelijkere verlaging gedurende de titratieperiode met Toujeo. Glykemische controle was gelijk wanneer Toujeo eenmaal daags in de ochtend of in de avond toegediend werd.
Verbetering van het HbA1c werd niet beïnvloed door geslacht, etniciteit, leeftijd, duur van de diabetes (< 10 jaar en ≥ 10 jaar), baseline HbA1c-waarde (<8% of ≥ 8%) of baseline body mass index (BMI). Aan het einde van deze treat-to-target studies werd, afhankelijk van de patiëntenpopulatie en bijkomende behandeling, een 10-18% hogere dosis waargenomen in de Toujeo-groep dan in de vergelijkingsgroep (tabel 1 en 2).

Resultaten van klinische onderzoeken toonden aan, dat de incidentie van bevestigde hypoglykemie (op elk moment van de dag en gedurende de nacht) lager was bij patiënten behandeld met Toujeo dan bij patiënten behandeld met insuline glargine 100 eenheden/ml, bij patiënten met diabetes type 2 behandeld met basale insuline in combinatie met bloedglucoseverlagende niet-insulinegeneesmiddelen of met maaltijdinsuline.
De superioriteit van Toujeo ten opzichte van insuline glargine 100 eenheden/ml in het verminderen van het risico op een bevestigde nachtelijke hypoglykemie werd aangetoond bij patiënten met diabetes type 2 behandeld met basale insuline in combinatie met bloedglucoseverlagende niet-insuline geneesmiddelen (18% risicodaling) of met maaltijdinsuline (21% risicodaling) gedurende de periode van week 9 tot het eind van de studie. In het algemeen werden deze effecten op het risico op hypoglykemie consistent waargenomen ongeacht leeftijd, geslacht, BMI en duur van de diabetes (< 10 jaar en ≥ 10 jaar), bij met Toujeo behandelde patiënten in vergelijking met patiënten behandeld met insuline glargine 100 eenheden/ml.

Bij patiënten met diabetes type 1 was de incidentie van hypoglykemie bij de met Toujeo behandelde patiënten vergelijkbaar met die bij de met insuline glargine 100 eenheden/ml behandelde patiënten (tabel 3).

Tabel 1: Resultaten van klinische onderzoeken bij diabetes mellitus type 1

26 weken behandeling		
	Toujeo	**IGlar**
Behandeling in combinatie met	Maaltijdinsulineanaloog	
Aantal behandelde personen (mITT[a])	273	273
HbA1c		
Gemiddelde waarde op baseline	8,13	8,12
Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline	-0,40	-0,44
Verschil in gecorrigeerd gemiddelde[b]	0,04 [-0,098 tot 0,185]	
Dosis basale insuline[c] (E/kg)		
Gemiddelde waarde op baseline	0,32	0,32
Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline	0,15	0,09
Lichaamsgewicht[d] (kg)		
Gemiddelde waarde op baseline Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline	81,89 0,46	81,80 1,02

IGlar: Insuline glargine 100 eenheden/ml
a mITT: Modified intention-to-treat
b Behandelingsverschil: Toujeo– insuline glargine 100 eenheden/ml; [95%-betrouwbaarheidsinterval]
c Verschil ten opzichte van waarde op baseline tot maand 6 (waargenomen)
d Verschil ten opzichte van waarde op baseline tot laatste gemeten waarde gedurende 6 maanden behandeling

Tabel 2: Resultaten van klinische onderzoeken bij diabetes mellitus type 2

26 weken behandeling						
	Patiënten voorheen behandeld met basale insuline		**Patiënten voorheen behandeld met basale insuline**		**Voorheen insulinenaïeve patiënten**	
Behandeling in combinatie met	Maaltijdinsuline-analoog +/- metformine		Bloedglucoseverlagende niet-insulinegeneesmiddelen			
	Toujeo	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**
Aantal behandelde personen[a]	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Gemiddelde waarde op baseline Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline	8,13 -0,90	8,14 -0,87	8,27 -0,73	8,22 -0,70	8,49 -1,42	8,58 -1,46
Verschil in gecorrigeerd gemiddelde[b]	-0,03 [-0,144 tot 0,083]		-0,03 [-0,168 tot 0,099]		0,04 [-0,090 tot 0,174]	
Dosis basale insuline[c] (E/kg)						
Gemiddelde waarde op baseline Gemiddeld verandering ten opzichte van baseline	0,67 0,31	0,67 0,22	0,64 0,30	0,66 0,19	0,19 0,43	0,19 0,34
Lichaamsgewicht[d] (kg)						
Gemiddelde waarde op baseline Gemiddeld verschil ten opzichte van baseline	106,11 0,93	106,50 0,90	98,73 0,08	98,17 0,66	95,14 0,50	95,65 0,71

IGlar: Insulin glargine 100 eenheden/ml
a mITT: Modified intention-to-treat
b Behandelingsverschil: Toujeo– insuline glargine 100 eenheden/ml; [95%-betrouwbaarheidsinterval]
c Verschil ten opzichte van waarde op baseline tot maand 6 (waargenomen)
d Verschil ten opzichte van waarde op baseline tot laatste gemeten waarde gedurende 6 maanden behandeling

Tabel 3 Overzicht van de hypoglykemische episodes in het klinisch onderzoek met patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2.

Diabetische populatie	*Diabetes mellitus type 1* **Patiënten voorheen behandeld met basale insuline**		*Diabetes mellitus type 2* **Patiënten voorheen behandeld met basale insuline**		*Diabetes mellitus type 2* **Voorheen insulinenaïeve patiënten of patiënten voorheen behandeld met basale insuline**	
Behandeling in combinatie met	Maaltijdinsulineanaloog		Maaltijdinsulineanaloog +/- metformine		Bloedglucoseverlagende niet-insulinegeneesmiddelen	
	Toujeo	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**	**Toujeo**	**IGlar**
Incidentie (%) van ernstige[a] hypoglykemie (n/Totaal N)						
Gehele studieperiode[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]*	
Incidentie (%) van bevestigde[b] hypoglykemie (n/Totaal N)						
Gehele studieperiode	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]*	
Incidentie (%) van bevestigde nachtelijke[c] hypoglykemie (n/Totaal N)						
Van week 9 tot eind van de studieperiode	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 eenheden/ml
[a] Ernstige hypoglykemie: Episode waarbij hulp van een andere persoon nodig is om actief koolhydraten of glucagon toe te dienen, of andere levensreddende handelingen.
[b] Bevestigde hypoglykemie: Elke ernstige hypoglykemie en/of hypoglykemie bevestigd door een plasmaglucosewaarde ≤3,9 mmol/l.
[c] Nachtelijke hypoglykemie: Episode die optrad tussen 00:00 en 05:59 uur
[d] 6 maanden durende behandelperiode
*RR: geschat relatief risico; [95%-betrouwbaarheidsinterval]

Flexibiliteit in het tijdstip van toediening

De veiligheid en werkzaamheid van Toujeo toegediend met een vaste of een flexibele toedieningstijd zijn ook geëvalueerd in 2 gerandomiseerde, open-label klinische onderzoeken gedurende 3 maanden. Type 2 diabetespatiënten (n=194) ontvingen Toujeo eenmaal daags in de avond, hetzij op hetzelfde tijdstip van de dag (vaste tijd van toediening) of 3 uur voor of 3 uur na het gebruikelijke tijdstip van toediening (flexibele toedieningstijd). Toediening met een flexibele toedieningstijd had geen effect op de glykemische controle en de incidentie van hypoglykemie.

Antistoffen

Wat betreft de formatie van anti-insulineantistoffen lieten resultaten van onderzoeken waarbij Toujeo en insuline glargine 100 eenheden/ml werden vergeleken, geen verschil zien in werkzaamheid, veiligheid of dosis basale insuline tussen Toujeo en insuline glargine 100 eenheden/ml.

Lichaamsgewicht

Er werd een gemiddelde verandering in lichaamsgewicht waargenomen van minder dan 1 kg aan het einde van de 6 maanden durende periode bij met Toujeo behandelde patiënten (zie tabel 1 en 2).

Resultaten van een onderzoek naar de progressie van diabetische retinopathie

Effecten van insuline glargine 100 eenheden/ml (eenmaal daags) op diabetische retinopathie zijn geëvalueerd in een open-label 5 jarige NPH-gecontroleerde studie (NPH b.i.d. gegeven) bij 1.024 type 2 diabetespatiënten bij wie de progressie van retinopathie in 3 of meer stappen op de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) schaal werd onderzocht met fundusfotografie. Er werd geen significant verschil gezien in de progressie van diabetische retinopathie wanneer insuline glargine 100 eenheden/ml werd vergeleken met NPH-insuline.

Studie naar werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten op lange termijn

De ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) studie was een multicentrisch, gerandomiseerd, 2x2 factorieel design onderzoek bij 12.537 deelnemers met een hoog cardiovasculair (CV) risico met verstoorde nuchtere glucose (IFG) of een verminderde glucosetolerantie (IGT) (12% van de deelnemers) of diabetes mellitus type 2 behandeld met ≤ 1 oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel (88% van de deelnemers). De deelnemers werden gerandomiseerd (1:1) om insuline glargine 100 eenheden/ml (n = 6264), getitreerd tot FPG ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), of een standaardbehandeling (n = 6273) te ontvangen.
De eerste coprimaire werkzaamheidsuitkomst was de tijd tot het eerste optreden van CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte, en de tweede coprimaire werkzaamheidsuitkomst was de tijd tot het eerste optreden van een van de eerste coprimaire voorvallen, of revascularisatieprocedure (coronair, carotis of perifeer), of hospitalisatie voor hartfalen.

Secundaire eindpunten omvatten sterfte door alle oorzaken en een samengestelde microvasculaire uitkomstmaat.

In vergelijking met standaardbehandeling veranderde insuline glargine 100 eenheden/ml het relatieve risico voor CV ziekte en CV sterfte niet. Er waren geen verschillen tussen insuline glargine en standaardbehandeling voor de twee coprimaire uitkomsten; voor geen enkele component van deze samengestelde uitkomsten, voor sterfte door alle oorzaken of voor de samengestelde microvasculaire uitkomstmaat.
De gemiddelde dosis insuline glargine 100 eenheden/ml aan het eind van de studie was 0,42 E/kg. Op baseline hadden de deelnemers een mediane HbA1c-waarde van 6,4% en tijdens de behandeling varieerden de mediane HbA1c-waarden tussen 5,9% en 6,4% in de groep met insuline glargine 100 eenheden/ml, en 6,2% tot 6,6% in de groep met standaardbehandeling gedurende de duur van follow-up.
De ratio's ernstige hypoglykemie (getroffen deelnemers per 100 deelnemersjaren aan blootstelling) waren 1,05 voor insuline glargine 100 eenheden/ml en 0,30 voor de groep met standaardbehandeling. De ratio's bevestigde niet-ernstige hypoglykemie waren 7,71 voor insuline glargine 100 eenheden/ml en 2,44 voor de standaardbehandelinggroep. In de loop van deze 6 jaar durende studie ondervond 42% van de insuline glargine 100 eenheden/ml groep geen enkele hypoglykemie.

Op het laatste behandelingsbezoek was er een gemiddelde toename van het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline van 1,4 kg in de groep die insuline glargine 100 eenheden/ml kreeg en een gemiddelde afname van 0,8 kg in de groep met standaardbehandeling.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid en veiligheid van Toujeo zijn onderzocht in een 1:1 gerandomiseerd, gecontroleerd open-label klinisch onderzoek bij kinderen en jongeren met diabetes mellitus type 1 gedurende een periode van 26 weken (n = 463). Patiënten in de Toujeo-groep omvatten 73 kinderen van < 12 jaar en 160 kinderen van ≥ 12 jaar. Toujeo dosering eenmaal daags vertoonde een vergelijkbare vermindering in Hba1c en FPG vanaf de baseline tot week 26 in vergelijking met insuline glargine 100 eenheden/ml.

De dosis-responsanalyse toonde aan dat na de initiële titratiefase de aangepaste doses die is afgestemd op basis van het lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten hoger zijn dan bij volwassen patiënten bij steady state.

De totale incidentie van hypoglykemie bij patiënten in elke categorie was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen, waarbij 97,9% van de patiënten in de Toujeo-groep en 98,2% in de insuline glargine 100 eenheden/ml-groep ten minste één voorval rapporteerden. Evenzo was nachtelijke hypoglykemie vergelijkbaar in de behandelingsgroepen Toujeo en insuline glargine 100 eenheden/ml. Het percentage patiënten dat ernstige hypoglykemie rapporteerde was lager bij patiënten in de Toujeo-groep in vergelijking met patiënten in de groep met insuline glargine 100 eenheden/ml, respectievelijk 6% en 8,8%. Het percentage patiënten met hyperglykemische episoden met ketose was lager voor Toujeo versus insuline glargine 100 eenheden/ml, respectievelijk 6,4% en 11,8%. Er werden geen veiligheidsproblemen geïdentificeerd met Toujeo met betrekking tot bijwerkingen en standaardveiligheidsparameters. De ontwikkeling van antilichamen was schaars en had geen klinische invloed. Gegevens over werkzaamheid en veiligheid voor pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn geëxtrapoleerd uit gegevens voor jongeren en volwassen patiënten met diabetes mellitus type 1 en volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2. Resultaten ondersteunen het gebruik van Toujeo bij pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie
Bij gezonde proefpersonen en diabetespatiënten wezen de insulineserumspiegels op een langzamere en langdurigere absorptie resulterend in een vlakker tijd-concentratieprofiel na subcutane injectie van Toujeo in vergelijking met insuline glargine 100 eenheden/ml.

De farmacokinetische profielen waren consistent met de farmacodynamische activiteit van Toujeo.

Na 3 tot 4 dagen van dagelijkse toediening van Toujeo wordt een steady-stateniveau binnen de therapeutische breedte bereikt.

Na subcutane injectie van Toujeo is de intra-individuele variabiliteit, gedefinieerd als de variatiecoëfficiënt van insulineblootstelling gedurende 24 uur, laag bij steady-state (17,4%).

Biotransformatie
Na subcutane injectie van insuline glargine wordt insuline glargine snel gemetaboliseerd aan het carboxyleinde van de bètaketen, waarbij twee actieve metabolieten M1 (21A-Gly-insuline) en M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline) worden gevormd. In plasma is de voornaamste circulerende verbinding de metaboliet M1. De blootstelling aan M1 neemt toe met de toegediende dosis insuline glargine. De farmacokinetische en farmacodynamische bevindingen duiden erop dat het effect van de subcutane injectie met insuline glargine voornamelijk is gebaseerd op blootstelling aan M1. Insuline glargine en de metaboliet M2 waren bij de overgrote meerderheid van de proefpersonen niet detecteerbaar en als ze detecteerbaar waren, was hun concentratie onafhankelijk van de toegediende dosis en formulering insuline glargine.

Eliminatie
Wanneer het intraveneus gegeven werd, waren de eliminatiehalfwaardetijd van insuline glargine en humane insuline vergelijkbaar.

De halfwaardetijd na subcutane toediening van Toujeo wordt bepaald door de absorptiesnelheid uit het subcutane weefsel. De halfwaardetijd van Toujeo na subcutane injectie is 18-19 uur onafhankelijk van de dosis.

Pediatrische patiënten
Farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd voor Toujeo op basis van concentratiegegevens van de belangrijkste metaboliet M1 met behulp van gegevens van 75 pediatrische proefpersonen (6 tot < 18 jaar) met diabetes type 1. Het lichaamsgewicht beïnvloedt de klaring van Toujeo op een niet-lineaire manier. Als gevolg daarvan is blootstelling (AUC) bij pediatrische patiënten iets lager dan bij volwassen patiënten bij het ontvangen van dezelfde aangepaste dosis die is afgestemd op het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zinkchloride
Metacresol
Glycerol
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toujeo mag niet worden gemengd of verdund met enige andere insuline of met andere geneesmiddelen.
Het mengen of verdunnen van Toujeo verandert het tijd/werkingsprofiel en mengen veroorzaakt precipitatie.

6.3 Houdbaarheid

Toujeo SoloStar
30 maanden.

Toujeo DoubleStar
36 maanden.

Houdbaarheid na het eerste gebruik van de pen
Het geneesmiddel kan maximaal 6 weken beneden 30°C bewaard worden en niet bij een directe warmtebron of in direct licht. Bewaar pennen die in gebruik zijn niet in de koelkast. De dop van de pen moet na iedere injectie teruggeplaatst worden op de pen ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor het eerste gebruik
Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).
Niet in de vriezer bewaren en niet bewaren naast het vriesvak of een koelelement.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na het eerste gebruik of meegenomen als reserve
Voor de bewaarcondities na het aanbreken van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SoloStar pen

Patroon (type 1 kleurloos glas) met een grijze zuiger (bromobutylrubber) en een felscapsule (aluminium) met stop (laminaat van isopreen en bromobutylrubber). De patroon is verzegeld in een wegwerppen voor injectie. Elke patroon bevat 1,5 ml oplossing.

Verpakkingen van 1, 3, 5 en 10 pennen zijn beschikbaar. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.
Naalden worden niet in de verpakking meegeleverd.

DoubleStar pen
Patroon (type 1 kleurloos glas) met een zwarte zuiger (bromobutylrubber) en een felscapsule (aluminium) met stop (laminaat van isopreen en bromobutylrubber). De patroon is verzegeld in een wegwerppen voor injectie. Elke patroon bevat 3 ml oplossing.

Verpakkingen van 1, 3, 6 (2 verpakkingen van 3), 9 (3 verpakkingen van 3) en 10 pennen zijn beschikbaar. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.
Naalden worden niet in de verpakking meegeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor het eerste gebruik moet de pen ten minste 1 uur voor gebruik op kamertemperatuur worden gelegd.

Voordat Toujeo SoloStar of Toujeo DoubleStar voorgevulde pen gebruikt wordt, moet de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter zorgvuldig gelezen worden. Toujeo voorgevulde pennen moeten worden gebruikt zoals aanbevolen in deze gebruiksaanwijzing (zie rubriek 4.2). Instrueer patiënten om een veiligheidstest te doen zoals beschreven in Stap 3 van de gebruiksaanwijzing. Doen patiënten dit niet, dan zou het kunnen dat er geen volledige dosis wordt afgegeven. In dit geval, moeten patiënten de bloedglucosewaarden vaker controleren en eventueel additionele insuline injecteren.
De patroon dient voor gebruik geïnspecteerd te worden. Deze dient slechts gebruikt te worden als de oplossing helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en de oplossing er waterig uitziet. Omdat Toujeo een oplossing is, is het niet nodig de inhoud voor gebruik te resuspenderen.

Het insuline-etiket moet altijd gecontroleerd worden vóór elke injectie om medicatievergissingen tussen Toujeo en andere insulines te voorkomen. De sterkte “300” is in honingkleurig goud weergegeven op het etiket (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat het dosisvenster van Toujeo SoloStar of Toujeo DoubleStar voorgevulde pen het aantal eenheden Toujeo toont dat wordt geïnjecteerd. Er is geen omrekening van de dosis nodig.

- De Toujeo SoloStar pen bevat 450 eenheden Toujeo. Hij levert dosissen van 1-80 eenheden per injectie, in stappen van 1 eenheid.
- De Toujeo DoubleStar pen bevat 900 eenheden Toujeo. Hij levert dosissen van 2-160 eenheden per injectie, in stappen van 2 eenheden.
- Om potentiële onderdosering te voorkomen, wordt Toujeo DoubleStar aanbevolen voor patiënten die minstens 20 eenheden per dag nodig hebben.
- Wanneer geen veiligheidstesten worden gedaan voor het eerste gebruik van een nieuwe pen, kan insulineonderdosering optreden.

Er dient nooit een injectiespuit gebruikt te worden om Toujeo uit de patroon van de voorgevulde pen op te zuigen. Dit kan resulteren in ernstige overdosering (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.9).

Voor iedere injectie moet een nieuwe steriele naald geplaatst worden. Naalden dienen direct na gebruik te worden weggegooid. Naalden mogen niet hergebruikt worden. Hergebruik van naalden vergroot het risico op een verstopte naald, hetgeen onder- of overdosering kan veroorzaken. Gebruik van een nieuwe steriele naald voor iedere injectie vermindert ook het risico op contaminatie en infectie. Bij een verstopte naald moeten de patiënten de instructies beschreven in ‘Stap 3’van de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter volgen (zie rubriek 4.2).
Gebruikte naalden dienen te worden weggegooid in een naaldcontainer of conform de lokale vereisten.

Lege pennen mogen nooit worden hergebruikt en moeten op de juiste wijze weggegooid worden.

Om mogelijke overdracht van ziekten te voorkomen dienen insulinepennen nooit te worden gebruikt bij meer dan één persoon, zelfs niet indien de naald wordt verwisseld (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2000
Datum van laatste verlenging: 17 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/03/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.