

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Toujeo 300 Einheiten/ml SoloStar, Injektionslösung in einem Fertigpen
Toujeo 300 Einheiten/ml DoubleStar, Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg).

SoloStar-Pen

Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten.

DoubleStar-Pen

Ein Pen enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 900 Einheiten.

*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Toujeo ist ein Basalinsulin, das einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit, angewendet wird.

Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst werden.

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Toujeo mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Toujeo auch zusammen mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln gegeben werden.

Die Wirkstärke dieses Arzneimittels ist in Einheiten angegeben. Diese Einheiten beziehen sich ausschließlich auf Toujeo und sind nicht identisch mit I.E. oder den Einheiten anderer Insulinanaloga (siehe Abschnitt 5.1).

Flexibilität beim Zeitpunkt der Dosierung

Bei Bedarf können Patienten Toujeo bis zu 3 Stunden vor oder nach dem üblichen Zeitpunkt der Injektion anwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, sollten ihren Blutzucker messen und mit ihrem gewohnten, einmal täglichen Dosierungsschema fortfahren. Die Patienten sollten darüber informiert werden, nicht die doppelte Dosis zu injizieren, wenn sie die vorherige Dosis vergessen haben.

Therapiebeginn

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Toujeo ist einmal täglich anzuwenden mit einem Mahlzeiteninsulin und erfordert eine individuelle Dosisanpassung.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die empfohlene tägliche Anfangsdosis beträgt 0,2 Einheiten/kg, gefolgt von einer individuellen Dosisanpassung.

Umstellung zwischen Insulin glargin 100 Einheiten/ml und Toujeo

Insulin glargin 100 Einheiten/ml und Toujeo sind nicht bioäquivalent und nicht direkt austauschbar.

- Die Umstellung von Insulin glargin 100 Einheiten/ml auf Toujeo kann eins zu eins auf Basis der Einheiten erfolgen, es wird jedoch möglicherweise eine höhere Dosis von Toujeo (etwa 10–18 %) benötigt, um den Blutzucker-Zielbereich zu erreichen.
- Bei Umstellung von Toujeo auf Insulin glargin 100 Einheiten/ml, sollte die Dosis reduziert werden (etwa um 20 %), um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.

Während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird eine engmaschige Stoffwechselüberwachung empfohlen.

Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Toujeo

Wird von einem Behandlungsschema mit einem intermediär oder lang wirkenden Insulin auf ein Schema mit Toujeo umgestellt, kann eine Dosisanpassung des Basalinsulins sowie der antihyperglykämischen Begleitmedikation erforderlich werden (Dosierung und Applikationszeitpunkte von zusätzlich verabreichten Normalinsulinen oder schnell wirkenden Insulinanaloga bzw. die Dosierung von nicht insulinhaltigen antihyperglykämischen Arzneimitteln).

- Die Umstellung von einem einmal täglich verabreichten Basalinsulin auf einmal täglich verabreichtes Toujeo kann eins zu eins auf Basis der Einheiten der bisherigen Basalinsulindosis erfolgen.
- Bei Umstellung von zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin auf einmal täglich verabreichtes Toujeo beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Toujeo 80 % der Gesamttagesdosis des abgesetzten Basalinsulins.

Bei Patienten, die aufgrund von Antikörperbildung gegen Humaninsulin hohe Insulindosen benötigen, kann es mit Toujeo zu einer besseren Insulinwirkung kommen.

Während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird eine engmaschige Stoffwechselüberwachung empfohlen.

Bei einer verbesserten Stoffwechsellage und der daraus resultierenden Zunahme der Insulinempfindlichkeit kann eine weitere Dosisanpassung erforderlich werden. Eine Dosisanpassung kann auch dann notwendig werden, wenn sich zum Beispiel das Gewicht oder die Lebensweise des Patienten ändert, wenn eine Änderung der Tageszeit, zu der das Insulin verabreicht wird, vorgenommen wird oder wenn sich andere Umstände ergeben, die die Anfälligkeit für Hypo- oder Hyperglykämien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von Toujeo auf ein anderes Basalinsulin

Während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird ärztliche Kontrolle mit einer engmaschigen Stoffwechselüberwachung empfohlen.

Bitte beachten Sie die Fachinformation des Arzneimittels, auf das der Patient umgestellt wird.

Besondere Patientengruppen

Toujeo kann bei älteren Patienten, bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion zu einer stetigen Abnahme des Insulinbedarfs führen (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund des verminderten Insulinstoffwechsels verringert sein (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund der verringerten Glukoneogenese-Kapazität und des verminderten Insulinstoffwechsels herabgesetzt sein.

Kinder und Jugendliche

Toujeo kann bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren nach den gleichen Grundsätzen wie bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2) angewendet werden. Wenn von Basalinsulin auf Toujeo umgestellt wird, muss eine Verringerung der Dosis des Basalinsulins und des Insulin-Bolus auf einer individuellen Basis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämierisiko zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Toujeo bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Toujeo ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Toujeo wird subkutan in das Unterhautfettgewebe der Bauchwand, des Deltamuskels oder des Oberschenkels injiziert. Die Injektionsstellen müssen innerhalb des gewählten Injektionsbereichs vor jeder Injektion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Toujeo darf nicht intravenös angewendet werden. Die verlängerte Wirkdauer von Toujeo hängt von dessen Injektion in subkutanen Gewebe ab. Die intravenöse Verabreichung der normalerweise subkutan applizierten Dosis könnte zu einer schweren Hypoglykämie führen.

Toujeo darf nicht in Insulin-Infusionspumpen verwendet werden.

Toujeo ist in zwei Fertigpens verfügbar. Das Dosisfenster zeigt die Anzahl der Toujeo-Einheiten an, die injiziert werden. Die Toujeo SoloStar- und Toujeo DoubleStar-Fertigpens wurden speziell für Toujeo entwickelt, daher muss bei beiden Pens die Dosis nicht umgerechnet werden.

Vor der Anwendung des Toujeo SoloStar-Fertigpens oder Toujeo DoubleStar-Fertigpens muss die in der Packungsbeilage enthaltene Bedienungsanleitung sorgfältig gelesen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Mit dem Toujeo SoloStar-Fertigpen kann pro Einzelinjektion eine Dosis von 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit injiziert werden.

Mit dem Toujeo DoubleStar-Fertigpen kann pro Einzelinjektion eine Dosis von 2–160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten injiziert werden.

Wenn der Patient bisher eine ungerade Dosis erhalten hat (z. B. 23 Einheiten), muss die Dosis bei Umstellung von Toujeo SoloStar auf Toujeo DoubleStar um eine Einheit erhöht oder reduziert werden (z. B. 24 oder 22 Einheiten).

Toujeo DoubleStar-Fertigpen wird bei Patienten empfohlen, die mindestens 20 Einheiten pro Tag benötigen (siehe Abschnitt 6.6).

Toujeo darf nicht aus der Patrone des Toujeo SoloStar-Fertigpens oder Toujeo DoubleStar-Fertigpens in eine Spritze aufgezogen werden, da sonst eine schwere Überdosierung die Folge sein könnte (siehe Abschnitt 4.4, 4.9 und 6.6).

Vor jeder Injektion muss eine neue sterile Nadel befestigt werden. Die Wiederverwendung von Nadeln erhöht das Risiko, dass diese verstopfen. Dies kann zu Unter- oder Überdosierung führen (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6).

Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten, dürfen Insulinpens nicht von mehr als einer Person benutzt werden, selbst wenn die Nadel gewechselt wird (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Toujeo ist nicht das Insulin der Wahl für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose. In diesen Fällen wird stattdessen die intravenöse Gabe eines Normalinsulins empfohlen.

Bei unzureichender Blutzuckereinstellung oder Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien müssen die Einhaltung des verschriebenen Behandlungsschemas durch den Patienten, die Injektionsstellen und die korrekte Injektionstechnik sowie alle anderen relevanten Faktoren überprüft werden, bevor eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen wird.

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten

Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Hypoglykämie

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie hängt vom Wirkprofil der angewendeten Insuline ab und kann sich daher bei Umstellung des Behandlungsschemas ändern.

Besondere Vorsicht sowie eine verstärkte Überwachung des Blutzuckers ist bei Patienten empfehlenswert, bei denen hypoglykämische Episoden von besonderer klinischer Bedeutung sein können, wie z. B. bei Patienten mit signifikanter Stenose der Koronararterien oder der hirnersorgenden Blutgefäße (Risiko kardialer oder zerebraler Komplikationen bei Hypoglykämie), sowie bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist (Gefahr der vorübergehenden Erblindung infolge einer Hypoglykämie).

Den Patienten sollte bewusst gemacht werden, dass es Umstände gibt, bei denen die Warnsymptome einer Hypoglykämie vermindert sein können. Bei bestimmten Risikogruppen können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder abgeschwächt sein oder ganz fehlen. Dazu zählen Patienten,

- bei denen sich die Blutzuckereinstellung deutlich verbessert hat,
- bei denen sich eine Hypoglykämie langsam entwickelt,
- die älter sind,
- die von tierischem Insulin auf ein Humaninsulin umgestellt worden sind,
- bei denen eine autonome Neuropathie vorliegt,
- bei denen die Diabeteserkrankung schon lange besteht,
- die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden,
- die gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Solche Situationen können zu einer schweren Hypoglykämie führen (und möglicherweise zum Bewusstseinsverlust), bevor der Patient die Hypoglykämie bemerkt.

Die verlängerte Wirkung von Insulin glargin kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Wenn normale oder erniedrigte Werte für glykosyliertes Hämoglobin vorliegen, muss auch die Möglichkeit wiederholter unerkannter (insbesondere nächtlicher) Hypoglykämien in Betracht gezogen werden.

Das Einhalten des Dosierschemas und der Ernährungsempfehlungen, die korrekte Insulinverabreichung und das Erkennen von Symptomen einer Hypoglykämie durch den Patienten sind von zentraler Bedeutung, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken. Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämie neigen, müssen besonders

beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Zu diesen Faktoren zählen:

- ein Wechsel des Injektionsgebietes,
- eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit (z. B., wenn Stressfaktoren entfallen),
- eine ungewohnte, stärkere oder längere körperliche Anstrengung,
- interkurrente Erkrankungen (z. B. Erbrechen, Durchfall),
- unzureichende Nahrungsaufnahme,
- versäumte Mahlzeiten,
- Alkoholkonsum,
- bestimmte unkompenzierte Störungen des endokrinen Systems (z. B. Unterfunktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder Nebennierenrindensuffizienz),
- gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Umstellung zwischen Insulin glargin 100 Einheiten/ml und Toujeo

Da Insulin glargin 100 Einheiten/ml und Toujeo nicht bioäquivalent und nicht austauschbar sind, kann die Umstellung eine Änderung der Dosierung erforderlich machen und sollte daher nur unter strenger ärztlicher Kontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Umstellung zwischen anderen Insulinen und Toujeo

Die Umstellung eines Patienten zwischen einem anderen Insulintyp oder einer anderen Insulinmarke und Toujeo muss unter strenger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Insulinmarke (Hersteller), Insulintyp (Normal, NPH, zinkverzögert, lang wirkend usw.), Ursprung (tierisches Insulin, Humaninsulin oder Insulinanalogon) und/oder Herstellungsmethode kann eine Änderung der Dosierung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Interkurrente Erkrankungen

Interkurrente Erkrankungen erfordern eine verstärkte Stoffwechselüberwachung. In vielen Fällen sind Ketonbestimmungen im Urin angezeigt und oft ist eine Anpassung der Insulindosis erforderlich. Der Insulinbedarf ist häufig erhöht. Patienten mit einem Typ-1-Diabetes müssen regelmäßig zumindest kleine Mengen Kohlenhydrate zu sich nehmen, auch wenn sie nicht oder nur wenig essen können, erbrechen o. Ä., und sie dürfen das Insulin nie ganz weglassen.

Insulin-Antikörper

Die Verabreichung von Insulin kann im Körper die Bildung von Insulin-Antikörpern auslösen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper die Anpassung der Insulindosis erforderlich machen, um eine Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien auszugleichen.

Kombination von Toujeo mit Pioglitazon

Bei der Anwendung von Pioglitazon in Kombination mit Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dies muss berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Pioglitazon zusammen mit Toujeo erwogen wird. Patienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, müssen bezüglich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen be-

obachtet werden. Im Falle einer Verschlechterung der kardialen Symptomatik muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Vermeidung von Anwendungsfehlern

Es wurde von Anwendungsfehlern berichtet, bei denen anstelle von lang wirkenden Insulinen versehentlich andere, insbesondere schnell wirkende, Insuline angewendet wurden. Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Toujeo und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

Um Dosierungsfehler und eine mögliche Überdosierung zu vermeiden, müssen die Patienten angewiesen werden, niemals mit einer Spritze Toujeo (Insulin glargin 300 Einheiten/ml) aus dem Toujeo SoloStar-Fertigpen oder Toujeo DoubleStar-Fertigpen zu entnehmen (siehe Abschnitt 4.9 und 6.6).

Vor jeder Injektion muss eine neue sterile Nadel befestigt werden. Die Patienten müssen auch angewiesen werden, Nadeln nicht wiederzuverwenden. Die Wiederverwendung von Nadeln erhöht das Risiko, dass diese verstopfen. Dies kann zu Unter- oder Überdosierung führen. Wenn die Nadel verstopft ist, muss der Patient die in Schritt 3 der in der Packungsbeilage enthaltenen Bedienungsanleitung beschriebenen Anweisungen befolgen (siehe Abschnitt 6.6).

Die Patienten müssen die Anzahl der ausgewählten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Patienten, die blind sind oder schlecht sehen, sollten angewiesen werden, jemanden um Hilfe/Unterstützung zu bitten, der gut sieht und in der Anwendung des Insulinpens geschult ist.

Siehe auch Abschnitt 4.2 unter „Art der Anwendung“.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Substanzen beeinflusst den Glukosestoffwechsel und kann eine Dosisanpassung von Insulin glargin erforderlich machen.

Zu den Substanzen, die eine Verstärkung der Blutzuckersenkung und eine Erhöhung der Anfälligkeit für Hypoglykämien verursachen können, gehören z. B. antihyperglykämische Arzneimittel, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Disopyramid, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Zu den Substanzen, die den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen können, gehören z. B. Kortikosteroide, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazid, Östrogene und Progestagene, Phenothiazin-Abkömmlinge, Somatropin, Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormone, atypische Antipsychotika (z. B. Clozapin und Olanzapin) und Proteaseinhibitoren.

Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Pentamidin kann eine Hypoglykämie verursachen, gelegentlich mit nachfolgender Hyperglykämie.

Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika, wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin, die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Toujeo bei Schwangeren vor.

Für Insulin glargin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften aus kontrollierten klinischen Studien vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge, wobei die Patientinnen ein Arzneimittel mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml erhielten) deuten weder auf substanzspezifische schädliche Auswirkungen von Insulin glargin auf die Schwangerschaft noch auf ein substanzspezifisches Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Insulin glargin hin.

Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Toujeo kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Für Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich, um unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperglykämie zu vermeiden. Der Insulinbedarf kann während des ersten Trimenons abfallen und steigt in der Regel während des zweiten und dritten Trimenons an. Unmittelbar nach der Entbindung fällt der Insulinbedarf rasch ab (erhöhtes Hypoglykämierisiko). Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels ist daher besonders wichtig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin glargin in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass oral aufgenommenes Insulin glargin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil Insulin glargin als Peptid im menschlichen Magen-Darm-Trakt zu Aminosäuren abgebaut wird.

Bei stillenden Frauen kann eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährung notwendig sein.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z. B. aufgrund von

Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Toujeo (siehe Abschnitt 5.1) und im Rahmen der klinischen Erfahrung mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml beobachtet.

Eine Hypoglykämie, im Allgemeinen die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie, kann auftreten, wenn die Insulindosis den Bedarf überschreitet.

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$; nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Schwere Hypoglykämien, insbesondere wenn sie wiederholt auftreten, können zu neurologischen Schäden führen. Anhaltende oder schwere Hypoglykämien können lebensbedrohlich sein.

Bei vielen Patienten gehen die Zeichen der adrenergen Gegenregulation denen der Neuroglukopenie voraus. Im Allgemeinen sind diese Gegenregulation und ihre Symptome umso ausgeprägter, je stärker und schneller der Blutzuckerspiegel fällt.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen vom Soforttyp auf Insulin sind selten. Solche Reaktionen auf Insulin (einschließlich Insulin glargin) oder einen der Hilfsstoffe können z. B. mit generalisierten Hautreaktionen, Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Schock einhergehen und lebensbedrohlich sein. In klinischen Studien mit Toujeo bei erwachsenen Patienten war die Inzidenz allergischer Reaktionen bei mit Toujeo (5,3 %) und Insulin glargin 100 Einheiten/ml behandelten Patienten (4,5 %) vergleichbar.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie					
Erkrankungen des Nervensystems					Geschmacksstörung	
Augenerkrankungen				Sehstörungen Retinopathie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Lipohypertrophie	Lipoatrophie			Kutane Amyloidose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Einstichstelle		Ödeme		

Augenerkrankungen

Eine deutliche Veränderung der Blutzuckereinstellung kann vorübergehende Sehstörungen verursachen, die durch eine vorübergehende Veränderung des Quellungszustandes und damit der Brechkraft der Augenlinse bedingt sind.

Eine über einen längeren Zeitraum verbesserte Blutzuckereinstellung mindert das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit abrupter Verbesserung des Blutzuckerspiegels kann jedoch zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie führen. Bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist, können schwere Hypoglykämie-Episoden zu vorübergehender Erblindung führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

An der Injektionsstelle kann es zu einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose kommen, die die Insulinresorption im betroffenen Bereich verzögert. Ein ständiger Wechsel der Einstichstelle im gegebenen Injektionsbereich kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle können sich in Form von Rötung, Schmerz, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung oder Entzündung äußern. Die meisten leichteren Reaktionen auf Insulin an der Injektionsstelle bilden sich in der Regel innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen zurück. In klinischen Studien mit Toujeo bei erwachsenen Patienten war die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle bei mit Toujeo (2,5%) und Insulin glargin 100 Einheiten/ml behandelten Patienten (2,8%) vergleichbar.

In seltenen Fällen kann Insulin Ödeme verursachen, insbesondere wenn eine zuvor schlechte Stoffwechseleinstellung durch Intensivierung der Insulintherapie verbessert wird.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Toujeo wurden in einer Studie mit Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren nachgewiesen. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern unterscheiden sich nicht von den Erfahrungen mit der allgemeinen Diabetikerpopulation (siehe Abschnitt 5.1). Für Kinder unter 6 Jahren sind keine Sicherheitsdaten aus klinischen Studien verfügbar.

Andere besondere Patientengruppen

Basierend auf den Ergebnissen von klinischen Studien war das Sicherheitsprofil von Toujeo bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit dem der Gesamtpopulation vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Symptomatik

Eine Überdosierung von Insulin kann zu einer schweren, unter Umständen lang anhalten-

den und lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen.

Maßnahmen

Leichte hypoglykämische Episoden können in der Regel durch die orale Zufuhr von Kohlenhydraten ausgeglichen werden. Es kann eine Anpassung der Arzneimitteldosierung, der Essgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität erforderlich sein.

Schwerere Hypoglykämien mit diabetischem Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen können mit intramuskulären/subkutanen Glukagongaben oder intravenösen Gaben von konzentrierter Glukoselösung behandelt werden. Wiederholte Kohlenhydrataufnahme und eine Überwachung können erforderlich sein, da die Hypoglykämie nach scheinbarer klinischer Erholung wieder auftreten kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE04.

Wirkmechanismus

Die primäre Wirkung von Insulin, einschließlich Insulin glargin, ist die Regulation des Glukosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel durch eine Stimulierung der peripheren Glukoseaufnahme, insbesondere durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe, sowie durch eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse in den Fettzellen, hemmt die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese.

Pharmakodynamische Wirkungen

Insulin glargin ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Bei pH 4 ist Insulin glargin vollständig löslich. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung eines Präzipitats führt, aus dem kontinuierlich geringe Mengen von Insulin glargin freigesetzt werden.

In euglykämischen Clamp-Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigte Toujeo nach subkutaner Injektion im Vergleich zu Insulin glargin 100 Einheiten/ml eine stabilere und länger anhaltende blutzuckersenkende Wirkung. Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse einer Cross-Over-Studie bei 18 Patienten mit Typ-1-Diabetes, die bis zu 36 Stunden nach der Injektion durchgeführt wurde. Die Wirkung von Toujeo hielt länger als 24 Stunden (bis zu 36 Stunden) bei klinisch relevanten Dosen an.

Die im Vergleich zu Insulin glargin 100 Einheiten/ml länger anhaltende Freisetzung von Insulin glargin aus dem Toujeo-Präzipitat ist auf das um zwei Drittel reduzierte Injektionsvolumen zurückzuführen, das wiederum zu einer kleineren Präzipitatoberfläche führt.

Siehe Abbildung 1.

Insulin glargin wird in die zwei aktiven Metaboliten M1 und M2 verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2).

Insulinrezeptorbindung: *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Insulin glargin und seine Metaboliten M1 und M2 eine ähnliche Affinität zum humanen Insulinrezeptor haben wie Humaninsulin.

IGF-1-Rezeptorbindung: Die Affinität von Insulin glargin zum Human-IGF-1-Rezeptor ist etwa 5- bis 8-fach größer als die von Humaninsulin (aber etwa 70- bis 80-fach geringer als die von IGF-1), wohingegen M1 und M2 mit etwas geringerer Affinität an den IGF-1-Rezeptor binden als Humaninsulin.

Die bei Typ-1-Diabetikern gefundene gesamte therapeutische Insulinkonzentration (Insulin glargin und seine Metaboliten) war deutlich geringer als die Menge, die für eine halbmaximale Besetzung des IGF-1-Rezeptors und die nachfolgend durch den IGF-1-Rezeptor initiierte Aktivierung des mitogenproliferativen Signalwegs erforderlich wäre. Physiologische Konzentrationen an endogenem IGF-1 können den mitogenproliferativen Signalweg aktivieren. Dagegen sind die unter der Insulintherapie, einschließlich unter der Therapie mit Toujeo, gefundenen therapeutischen Insulinkonzentrationen deutlich geringer als die pharmakologischen Konzentrationen, die für eine Aktivierung des IGF-1-Signalwegs erforderlich sind.

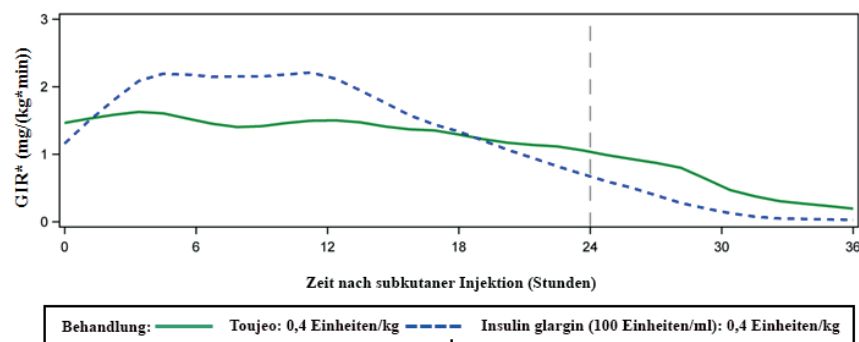
In einer klinischen pharmakologischen Studie konnte gezeigt werden, dass intravenös verabreichtes Insulin glargin und Humaninsulin die gleiche Wirkstärke besitzen, wenn sie in identischen Dosen verabreicht werden.

Wie bei allen Insulinen kann der zeitliche Wirkverlauf von Insulin glargin durch körperliche Aktivität und andere Parameter beeinflusst werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Gesamtwirksamkeit und -sicherheit von Toujeo (Insulin glargin 300 Einheiten/ml) und Insulin glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich der glykämischen Kontrolle bei einmal täglicher Gabe wurde in offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studien über bis zu 26 Wochen verglichen. An den Studien nahmen 546 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2.474 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teil (Tabelle 1 und 2).

Abbildung 1: Wirkprofil im Steady State bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in einer 36-stündigen euglykämischen Clamp-Studie



*GIR: Glukose-Infusionsrate; ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte). Das Ende des Beobachtungszeitraums war 36 Stunden.

Die Ergebnisse aus allen klinischen Studien mit Toujeo zeigten vom Ausgangswert bis zum Ende der Studie eine Nichtunterlegenheit gegenüber Insulin glargin 100 Einheiten/ml hinsichtlich HbA1c-Senkung. Die Senkung der Plasmaglukosewerte bei Studienende unter Toujeo und Insulin glargin 100 Einheiten/ml war vergleichbar, bei einer allmählicheren Senkung mit Toujeo in der Titrationsphase. Die glykämische Kontrolle bei einmal täglicher Gabe von Toujeo am Morgen oder am Abend war vergleichbar. Die Verbesserung des HbA1c-Werts wurde nicht von Geschlecht, ethnischer Herkunft, Alter, Dauer des Diabetes (< 10 Jahre und ≥ 10 Jahre), HbA1c-Ausgangswert (< 8 % oder ≥ 8 %) oder Body-Mass-Index (BMI) zu Studienbeginn beeinflusst.

Am Ende dieser Treat-to-Target-Studien wurde, je nach Patientenpopulation und Begleittherapie, in der Toujeo-Gruppe eine 10–18 % höhere Dosis beobachtet, als in der Vergleichsgruppe (Tabelle 1 und 2).

Die Ergebnisse klinischer Studien zeigten, dass bei Typ-2-Diabetikern, die in Kombination mit einem nicht insulinhaltigen antihyperglykämischen Arzneimittel oder einem Mahlzeiteninsulin behandelt wurden, die Inzidenz bestätigter Hypoglykämien (zu jeder Tages- und Nachtzeit) bei mit Toujeo behandelten Patienten niedriger war als mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml behandelten Patienten. Die Überlegenheit von Toujeo gegenüber Insulin glargin 100 Einheiten/ml bei der Senkung des Risikos bestätigter nächtlicher Hypoglykämien wurde ab Woche 9 bis zum Ende der Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt, die mit Basalinsulin in Kombination mit einem nicht insulinhaltigen antihyperglykämischen Arzneimittel (18 % Risikoreduktion) oder einem Mahlzeiteninsulin (21 % Risikoreduktion) behandelt wurden.

Diese Wirkungen auf das Hypoglykämierisiko wurden durchweg unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI und Diabetesdauer (< 10 Jahre und ≥ 10 Jahre) bei mit Toujeo behandelten Patienten im Vergleich zu mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml behandelten Patienten beobachtet.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes war die Inzidenz von Hypoglykämien unter Toujeo im Vergleich zu Insulin glargin 100 Einheiten/ml ähnlich (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 1 und 2 auf Seite 6 und Tabelle 3 auf Seite 7.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Dosierung

In zwei offenen, randomisierten klinischen Studien wurden auch die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Toujeo bei einem festen oder flexiblen Dosierzeitpunkt über drei Monate untersucht. Patienten mit Typ-2-Diabetes (n = 194) erhielten Toujeo einmal täglich am Abend, entweder stets zur gleichen Zeit (fester Zeitpunkt der Anwendung) oder innerhalb von 3 Stunden vor oder nach dem üblichen Zeitpunkt der Anwendung (flexibler Dosierzeitpunkt). Die Anwendung mit einem flexiblen Dosierzeitpunkt hatte keinen Einfluss auf die glykämische Kontrolle und die Inzidenz von Hypoglykämien.

Antikörper

Ergebnisse aus Studien zum Vergleich von Toujeo und Insulin glargin 100 Einheiten/ml zeigten hinsichtlich der Entwicklung von Insulin-Antikörpern keinen Unterschied in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit oder Dosierung des Basalinsulins zwischen Toujeo und Insulin glargin 100 Einheiten/ml.

Körpergewicht

Bei mit Toujeo behandelten Patienten wurde eine mittlere Veränderung des Körpergewichts von weniger als 1 kg am Ende des 6-monatigen Behandlungszeitraums beobachtet (siehe Tabelle 1 und 2).

Ergebnisse einer Studie zur Progression der diabetischen Retinopathie

Der Einfluss von Insulin glargin 100 Einheiten/ml (einmal täglich) auf eine diabetische Retinopathie wurde in einer offenen, fünfjährigen NPH-kontrollierten Studie (NPH zweimal täglich) an 1.024 Typ-2-Diabetikern untersucht, bei denen eine Verschlechterung ihrer Retinopathie um 3 oder mehr Stufen auf der Skala der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) mithilfe der Fundusfotografie bestimmt wurde. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin glargin 100 Einheiten/ml und NPH-Insulin in Bezug auf eine Progression diabetischer Retinopathie.

Tabelle 1: Ergebnisse aus klinischen Studien zu Diabetes mellitus Typ 1

26-wöchige Behandlung		
	Toujeo	IGlar
Behandlung in Kombination mit	Mahlzeiteninsulinanalogon	
Anzahl der behandelten Patienten (mITT ^a)	273	273
HbA1c-Wert		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,13	8,12
Bereinigte mittlere Veränderung vom Ausgangswert	-0,40	-0,44
Bereinigte mittlere Differenz ^b	0,04 [-0,098 bis 0,185]	
Basalinsulindosis^c (E/kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	0,32	0,32
Mittlere Veränderung vom Ausgangswert	0,15	0,09
Körpergewicht^d (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	81,89	81,80
Mittlere Veränderung vom Ausgangswert	0,46	1,02

IGlar: Insulin glargin 100 Einheiten/ml

^a mITT: modifizierte Intention-to-treat-Gruppe

^b Behandlungsunterschied: Toujeo oder Insulin glargin 100 Einheiten/ml; [95%iges Konfidenzintervall]

^c Veränderung vom Ausgangswert bis Monat 6 (beobachteter Fall)

^d Veränderung vom Ausgangswert bis zum letzten Hauptwert der 6-monatigen Behandlung

Tabelle 2: Ergebnisse aus klinischen Studien zu Diabetes mellitus Typ 2

26-wöchige Behandlung						
	Patienten, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden		Patienten, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden		zuvor insulinnaive Patienten	
Behandlung in Kombination mit	Mahlzeiteninsulinanalogon +/- Metformin		Nicht insulinhaltige antihyperglykämische Arzneimittel			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Anzahl der behandelten Patienten ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c-Wert						
Ausgangswert (Mittelwert)	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Bereinigte mittlere Veränderung vom Ausgangswert	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Bereinigte mittlere Differenz ^b	-0,03 [-0,144 bis 0,083]		-0,03 [-0,168 bis 0,099]		0,04 [-0,090 bis 0,174]	
Basalinsulindosis^c (E/kg)						
Ausgangswert (Mittelwert)	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Mittlere Veränderung vom Ausgangswert	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Körpergewicht^d (kg)						
Ausgangswert (Mittelwert)	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Mittlere Veränderung vom Ausgangswert	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Insulin glargin 100 Einheiten/ml

^a mITT: modifizierte Intention-to-treat-Gruppe

^b Behandlungsunterschied: Toujeo oder Insulin glargin 100 Einheiten/ml; [95%iges Konfidenzintervall]

^c Veränderung vom Ausgangswert bis Monat 6 (beobachteter Fall)

^d Veränderung vom Ausgangswert bis zum letzten Hauptwert der 6-monatigen Behandlung

Endpunktstudie zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit

Die ORIGIN-Studie (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) war eine multi-zentrische, randomisierte Studie mit einem 2 x 2-faktoriellen Design bei 12.537 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und gestörter Nüchtern glukose (impaired fasting glucose, IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) (12 % der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes mellitus, der mit ≤ 1 oralen Antidiabetikum behandelt wurde (88 % der Patienten). Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert der Behandlung mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml (n = 6.264) oder Standardtherapie (n = 6.273) zugeteilt, wobei Insulin glargin 100 Einheiten/ml auf einen Nüchternplasmaglukosespiegel (NPG) von ≤ 95 mg/dl (5,3 mmol/l) titriert wurde.

Erster koprimärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Zweiter koprimärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der ersten koprimären Ereignisse oder bis zur Durchführung eines Revaskularisierungsverfahrens (des Herzens, der Karotis oder peripher) oder einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Die sekundären Endpunkte waren unter anderem Gesamt mortalität und ein kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt.

Durch Insulin glargin 100 Einheiten/ml war im Vergleich zur Standardtherapie das relative Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder kardiovaskulären Tod nicht verändert. Es gab keine Unterschiede zwischen Insulin glargin und Standardtherapie bezüglich der beiden koprimären Endpunkte, der Einzelkomponenten dieser Endpunkte, der Gesamt mortalität oder bezüglich des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts.

Die durchschnittliche Dosis von Insulin glargin 100 Einheiten/ml betrug bei Studienende 0,42 E/kg. Bei Studienbeginn hatten die Teilnehmer einen medianen HbA1c-Wert von 6,4 %, die medianen HbA1c-Werte unter der Behandlung lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 5,9 und 6,4 % in der Gruppe unter Insulin glargin 100 Einheiten/ml und zwischen 6,2 und 6,6 % in der Standardtherapie-Gruppe.

Die Rate schwerer Hypoglykämien (betroffene Teilnehmer pro 100 Patientenjahre) betrug 1,05 in der Gruppe unter Insulin glargin 100 Einheiten/ml und 0,30 in der Standardtherapie-Gruppe. Die Rate von bestätigten nicht schweren Hypoglykämien betrug 7,71 in der Gruppe unter Insulin glargin 100 Einheiten/ml und 2,44 in der Standardtherapie-Gruppe. Im Verlauf dieser 6-Jahres-Studie trat bei 42 % der mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml behandelten Patienten überhaupt keine Hypoglykämie auf.

In der Gruppe unter Insulin glargin 100 Einheiten/ml kam es vom Studienbeginn bis zum letzten Besuch während der Behandlung mit der Studienmedikation zu einer mittleren Zunahme des Körpergewichts von 1,4 kg und in der Standardtherapie-Gruppe zu einer mittleren Abnahme von 0,8 kg.

Tabelle 3: Zusammenfassung der hypoglykämischen Episoden der klinischen Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Diabetikerpopulation	Diabetes mellitus Typ 1 Patienten, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden		Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden		Diabetes mellitus Typ 2 zuvor insulinnaive Patienten oder Patienten, die mit Basalinsulin behandelt wurden	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Behandlung in Kombination mit	Mahlzeiteninsulin-analogon		Mahlzeiteninsulin-analogon +/- Metformin		Nicht insulinhaltige antihyperglykämische Arzneimittel	
Inzidenz (%) schwerer^a Hypoglykämie (n/n gesamt)						
Gesamte Studiendauer ^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]	
Inzidenz (%) bestätigter^b Hypoglykämie (n/n gesamt)						
Gesamte Studiendauer	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]	
Inzidenz (%) bestätigter nächtlicher^c Hypoglykämie (n/n gesamt)						
Von Woche 9 bis Ende der Studiendauer	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: Insulin glargin 100 Einheiten/ml

^a Schwere Hypoglykämie: Episode, die die Unterstützung einer anderen Person erfordert, um aktiv Kohlenhydrate oder Glukagon zu verabreichen oder andere Wiederbelebungsmaßnahmen zu ergreifen.

^b Bestätigte Hypoglykämie: Jede schwere Hypoglykämie und/oder durch einen Blutzuckerwert $\leq 3,9$ mmol/l bestätigte Hypoglykämie.

^c Nächtliche Hypoglykämie: Episode, die zwischen 0.00 Uhr und 05.59 Uhr aufgetreten ist.

^d 6-monatiger Behandlungszeitraum

*RR: geschätztes Risikoverhältnis; [95%iges Konfidenzintervall]

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Toujeo wurden in einer 1:1 randomisierten, kontrollierten, offenen klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus über einen Zeitraum von 26 Wochen untersucht (n = 463). Im Toujeo-Arm waren 73 Kinder < 12 Jahre und 160 Kinder ≥ 12 Jahre eingeschlossen. Die einmal tägliche Dosis Toujeo zeigte eine vergleichbare Verringerung des HbA_{1c} und des Nüchternblutzuckers vom Ausgangswert bis zur Woche 26, verglichen mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml.

Die Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte, dass nach der anfänglichen Titrationsphase die an das Körpergewicht angepassten Dosen bei pädiatrischen Patienten höher sind als bei erwachsenen Patienten im Steady State.

Insgesamt war die Hypoglykämie-Häufigkeit bei Patienten jeder Kategorie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, wobei 97,9% der Patienten in der Toujeo-Gruppe und 98,2% in der Gruppe mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml mindestens ein Ereignis berichteten. Ebenfalls waren nächtliche Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen Toujeo und Insulin glargin 100 Einheiten/ml vergleichbar. Der Prozentsatz der Patienten, die eine schwere Hypoglykämie berichteten, war in der Toujeo-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Insulin glargin 100 Einheiten/ml niedriger, mit 6% beziehungsweise 8,8%. Der Prozentsatz der Patienten mit hyper-

glykämischen Episoden mit Ketose war für Toujeo versus Insulin glargin 100 Einheiten/ml niedriger (6,4% versus 11,8%). Es wurden keine Sicherheitsprobleme bei Toujeo hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und Standardsicherheitsparameter festgestellt. Die Entwicklung von Antikörpern war gering und hatte keinen klinischen Einfluss. Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit für pädiatrische Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden aus Daten für Jugendliche und erwachsene Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus extrapoliert. Die Ergebnisse unterstützen die Anwendung von Toujeo bei pädiatrischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Injektion von Toujeo zeigten die Insulinkonzentrationen im Serum bei gesunden Probanden und Diabetikern eine im Vergleich zu Insulin glargin 100 Einheiten/ml langsamere und länger anhaltende Resorption, resultierend in einem flacheren Zeit-Konzentrationsprofil.

Die pharmakokinetischen Profile entsprachen der pharmakodynamischen Aktivität von Toujeo.

Bei einmal täglicher Injektion von Toujeo wird nach 3–4 Tagen ein Steady-State-Spiegel im therapeutischen Bereich erreicht.

Nach subkutaner Injektion von Toujeo war die intraindividuelle Variabilität, definiert als Variationskoeffizient für die Insulinexposition über 24 Stunden, im Steady State gering (17,4%).

Biotransformation

Nach subkutaner Injektion wird Insulin glargin rasch am Carboxy-Ende der Beta-Kette abgebaut, wodurch die zwei aktiven Metaboliten M1 (21A-Gly-Insulin) und M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-Insulin) entstehen. Im Plasma zirkuliert als Hauptbestandteil der Metabolit M1. Der M1-Spiegel steigt mit der verabreichten Insulin-glargin-Dosis. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zeigen, dass die Wirkung der subkutanen Injektion von Insulin glargin in erster Linie auf der M1-Exposition beruht. Insulin glargin und der Metabolit M2 waren bei der überwältigenden Mehrheit der Personen nicht nachweisbar, und wenn sie nachweisbar waren, dann waren ihre Konzentrationen unabhängig von der verabreichten Dosis und Formulierung des Insulin glargin.

Elimination

Bei intravenöser Gabe waren die Eliminationshalbwertszeiten von Insulin glargin und Humaninsulin vergleichbar.

Die Halbwertszeit nach subkutaner Anwendung von Toujeo wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Toujeo nach subkutaner Injektion beträgt unabhängig von der Dosierung 18–19 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Für Toujeo wurde eine populationspharmakokinetische Analyse auf Grundlage der Konzentrationsdaten seines Hauptmetaboliten M1 unter Verwendung der Daten von 75 pädiatrischen Patienten (6 bis < 18 Jahre) mit Typ-1-Diabetes durchgeführt. Das Körpergewicht beeinflusst die Toujeo-Clearance nichtlinear. Infolgedessen ist die Exposition (AUC) bei pädiatrischen Patienten geringfügig niedriger im Vergleich zu erwachsenen Patienten, wenn sie die entsprechende an das Körpergewicht angepasste Dosis erhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinkchlorid,
Metacresol (Ph. Eur.),
Glycerol,
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts),
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts),
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Toujeo darf nicht mit einem anderen Insulin oder mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

Mischen oder Verdünnen verändern das Zeit-Wirk-Profil von Toujeo; zudem führt Mischen zu Ausfällungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Toujeo SoloStar

30 Monate

Toujeo DoubleStar

24 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach der ersten Anwendung des Pens

Das Arzneimittel kann für maximal 6 Wochen bei einer Temperatur unter 30 °C und vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahrt werden. In Gebrauch befindliche Pens nicht im Kühlschrank aufbewahren. Die Penkappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren oder in der Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements aufbewahren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der ersten Anwendung oder als Ersatz mitgeführte Pens

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SoloStar-Pen

Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem grauen Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit eingesetzter Dichtscheibe (Isopren-Brombutylgummi). Die Patrone ist fest verbunden mit einem Fertigpen. Eine Patrone enthält 1,5 ml Lösung.

Packungen mit 1, 3, 5 und 10 Fertigpens sind erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

DoubleStar-Pen

Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem schwarzen Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit eingesetzter Dichtscheibe (Isopren-Brombutylgummi). Die Patrone ist fest verbunden mit einem Fertigpen. Eine Patrone enthält 3 ml Lösung.

Packungen mit 1, 3, 6 (2 Packungen mit je 3), 9 (3 Packungen mit je 3) und 10 Fertigpens sind erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor dem ersten Gebrauch muss der Pen mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Vor der Anwendung des Toujeo SoloStar- oder Toujeo DoubleStar-Fertigpens muss die in der Packungsbeilage enthaltene Bedienungsanleitung sorgfältig gelesen werden. Toujeo Fertigpens müssen angewendet werden, wie in der Bedienungsanleitung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Weisen Sie Ihre Patienten an, einen Sicherheitstest durchzuführen, wie in Schritt 3 der Bedienungsanleitung beschrieben. Tun sie dies nicht, wird möglicherweise nicht die vollständige Dosis abgegeben. Wenn dies passiert, sollten die Patienten ihre Blutzuckerspiegel häufiger kontrollieren und müssen ggf. zusätzliches Insulin spritzen.

Die Patrone muss vor Gebrauch genau geprüft werden. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und farblos ist, keine sichtbaren Partikel enthält und von wasserähnlicher Konsistenz ist. Da Toujeo eine klare Lösung ist, ist ein Resuspendieren vor Gebrauch nicht erforderlich.

Die Bezeichnung des Insulins muss vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Toujeo und anderen Insulinen zu vermeiden. Die Stärke „300“ ist in einem honigfarbenen Goldton auf dem Etikett hervorgehoben (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten in Kenntnis gesetzt werden, dass der Dosiszähler des Toujeo SoloStar- oder Toujeo DoubleStar-Fertigpens die Anzahl der zu injizierenden Toujeo-Einheiten anzeigt. Es ist keine Umrechnung der Dosis erforderlich.

- Der Toujeo SoloStar-Pen enthält 450 Einheiten Toujeo. Er gibt Dosen von 1–80 Einheiten pro Injektion in Schritten von 1 Einheit ab.
- Der Toujeo DoubleStar-Pen enthält 900 Einheiten Toujeo. Er gibt Dosen von 2–160 Einheiten pro Injektion in Schritten von 2 Einheiten ab.
 - Um eine mögliche Unterdosierung zu vermeiden, wird der Toujeo DoubleStar für Patienten empfohlen, die mindestens 20 Einheiten pro Tag benötigen.
- Wird vor Anwendung eines neuen Pens kein Sicherheitstest durchgeführt, kann es zu einer Unterdosierung des Insulins kommen.

Es darf niemals eine Spritze verwendet werden, um Toujeo aus der Patrone des Fertigpens zu entnehmen, da sonst eine schwere Überdosierung die Folge sein könnte (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.9).

Vor jeder Injektion muss eine neue sterile Nadel befestigt werden. Nadeln müssen nach dem Gebrauch sofort entsorgt werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Wiederverwendung von Nadeln erhöht das Risiko verstopfter Nadeln. Dies kann zu Unter- oder Überdosierung führen. Die Verwendung einer neuen sterilen Nadel bei jeder Injektion minimiert außerdem das Risiko einer Kontamination und Infektion. Wenn die Nadel verstopft ist, muss der Patient die in Schritt 3 der in der Packungs-

beilage enthaltenen Bedienungsanleitung beschriebenen Anweisungen befolgen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Gebrauchte Nadeln sind in einem durchstichsicheren Behältnis oder gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Leere Pens dürfen nicht wiederverwendet werden und müssen vorschriftsgemäß entsorgt werden.

Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten dürfen Insulinpens nicht von mehr als einer Person benutzt werden, selbst wenn die Nadel gewechselt wird (siehe Abschnitt 4.2).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Juni 2000
Datum der letzten Verlängerung:
17. Februar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt