

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). SoloStar

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie cukrzycy u dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

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

Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie.

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

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

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

#### Elastyczność pory podawania

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

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego zaleca się pomiar stężenia cukru we krwi, a następnie postępowanie według ustalonego schematu dawkowania raz na dobę. Należy poinformować pacjentów, że nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### Rozpoczęcie leczenia

#### *Pacjenci z cukrzycą typu 1*

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

#### *Pacjenci z cukrzycą typu 2*

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

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

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

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

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

### Zamiana z innej insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo

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

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

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

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

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

### Zamiana produktu leczniczego Toujeo na inną insulinę bazalną

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

Produkt leczniczy Toujeo może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Toujeo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Toujeo podaje się tylko podskórnie.

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

Kolejne miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

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

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać w pompach insulinowych.

Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo SoloStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Okienko dawki wskazuje liczbę jednostek insuliny gotowych do wstrzyknięcia. Wstrzykiwacz Toujeo SoloStar został specjalnie zaprojektowany dla produktu leczniczego Toujeo, dlatego nie jest wymagane ponowne przeliczanie dawki.

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

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

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

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

#### Hipoglikemia

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

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

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

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

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

Wydłużone działanie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

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

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

- zmiana miejsca wstrzykiwania produktu leczniczego,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),

- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych wpływających na poziom glikemii (patrz punkt 4.5).

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

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

#### Zamiana pomiędzy innymi insulinami oraz produktem leczniczym Toujeo

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

#### Współistniejące choroby

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

#### Przeciwciała przeciwko insulinie

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

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem

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

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

#### Zapobieganie błędom związanym ze stosowaniem insuliny

Przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu leczniczego Toujeo i innych insulin (patrz punkt 6.6).

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

Patrz również punkt 4.2 „Sposób podawania”.

#### Substancje pomocnicze

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

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

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.

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

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

##### Karmienie piersią

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

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

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

##### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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



### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

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

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

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

#### *Zaburzenia oka*

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

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

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Regularne zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

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

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

### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dzieci i młodzieży, dlatego profil bezpieczeństwa tego produktu leczniczego nie został określony.

### Inne szczególne grupy pacjentów

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

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

### Postępowanie w przedawkowaniu

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

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może powrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

### Mechanizm działania

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

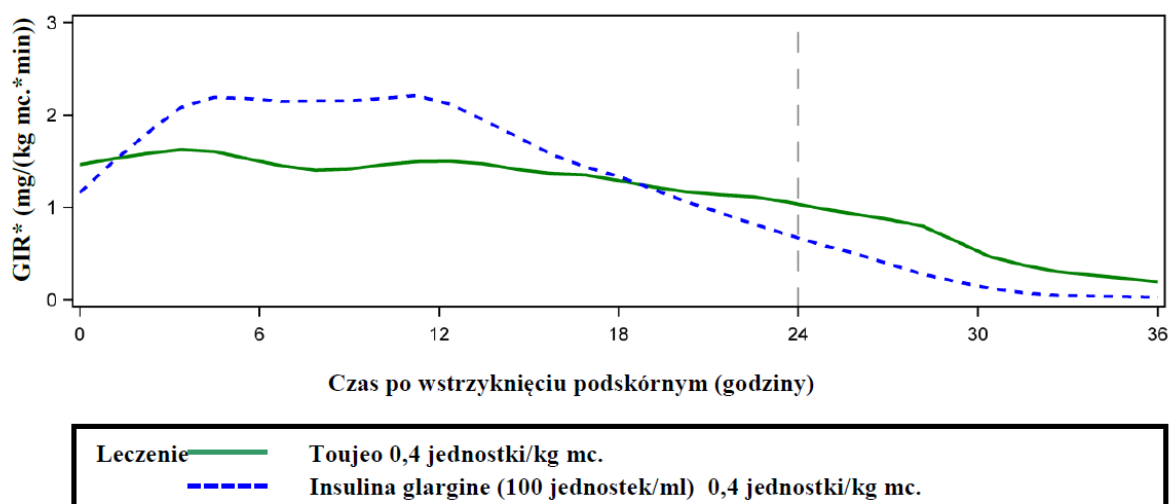
### Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wyniki wszystkich badań klinicznych produktu leczniczego Toujeo wskazują na równowagę w obniżeniu wartości HbA1c od wartości wyjściowych aż do momentu zakończenia badania w porównaniu do insuliny glargine 100 jednostek/ml. Na zakończenie badania zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu przez produkt leczniczy Toujeo było zbliżone do insuliny glargine 100 jednostek/ml, a łagodniejsze obniżenie tych wartości osiągnięto podczas okresu dostosowywania

dawki produktu leczniczego Toujeo. Kontrola glikemii była podobna, gdy produkt leczniczy Toujeo był podawany raz na dobę rano lub wieczorem.

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

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

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

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

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

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

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

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

IGlar: Insulina glargine 100 jednostek/ml

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

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

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

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

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

26-tygodniowy okres leczenia						
	Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną	
Leczenie skojarzone z	Analog insuliny podawany bezpośrednio przed posiłkami +/- metformina		Inne leki przeciwcukrzycowe			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Liczba leczonych pacjentów <sup>a</sup>	404	400	403	405	432	430
<b>HbA1c</b>						
Średnia wartość wyjściowa	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Skorygowana średnia różnica <sup>b</sup>	-0,03 [-0,144 do 0,083]		-0,03 [-0,168 do 0,099]		0,04 [-0,090 do 0,174]	
<b>Dawka insuliny bazalnej<sup>c</sup> (jednostki/kg mc.)</b>						
Średnia wartość wyjściowa	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
<b>Masa ciała<sup>d</sup> (kg)</b>						
Średnia wartość wyjściowa	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71
IGlar: Insulina glargine 100 jednostek/ml						
<sup>a</sup> mITT: zmodyfikowana populacja oceniana według zamiaru leczenia (ang. modified intention-to-treat)						
<sup>b</sup> Różnica w leczeniu: Toujeo– insulina glargine 100 jednostek/ml; [95% przedział ufności]						
<sup>c</sup> Zmiana od wartości wyjściowych do 6 miesięcy obserwacji (zaobserwowany przypadek)						
<sup>d</sup> Zmiana od wartości wyjściowych do ostatniej wartości w czasie 6 miesięcy głównego okresu leczenia						

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

Populacja pacjentów z cukrzycą	Cukrzyca typu 1 Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Cukrzyca typu 2 Pacjenci leczeni wcześniej insuliną bazalną		Cukrzyca typu 2 Pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną lub leczeni insuliną bazalną	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Leczenie skojarzone z	Analog insuliny podawany bezpośrednio przed posiłkami		Analog insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkami +/- metformina		Inne leki przeciwcukrzycowe	
<b>Częstość występowania (%) ciężkiej<sup>a</sup> hipoglikemii (n/Total N)</b>						
Całkowity okres badania <sup>d</sup>	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39;1,23]		RR: 0,87 [0,48;1,55]		RR: 0,82 [0,33;2,00]	
<b>Częstość występowania (%) potwierdzonej<sup>b</sup> hipoglikemii (n/Total N)</b>						
Całkowity okres badania	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 [0,95;1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
<b>Częstość występowania (%) potwierdzonej nocnej<sup>c</sup> hipoglikemii (n/Total N)</b>						
Okres od 9 tygodnia do końca badania	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 [0,92;1,23]		RR: 0,79 [0,67;0,93]		RR: 0,82 [0,68;0,99]	

IGlar: Insulina glargine 100 jednostek/ml

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

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

<sup>c</sup> Hipoglikemia nocna: zdarzenia występujące w porze od godziny 00:00 do 05:59

<sup>d</sup> 6-miesięczny okres leczenia

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

### Elastyczność pory podawania

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

### Przeciwciała

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

### Masa ciała

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

### Wyniki badania rozwoju retinopatii cukrzycowej

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

### Wyniki badania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

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

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

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

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

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

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



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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

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

Profil farmakokinetyczny produktu leczniczego Toujeo był zgodny z działaniem farmakodynamicznym.

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

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

### Metabolizm

Po wstrzyknięciu podskórnym insuliny glargine jest ona szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką insuliny glargine. Wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki wskazują na to, że działanie podskórnego wstrzyknięcia insuliny glargine zależy głównie od ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były wykrywalne u przeważającej większości pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki oraz postaci insuliny glargine.

### Eliminacja

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

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Cynku chlorek

Metakrezol

Glicerol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

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

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

### Okres ważności po pierwszym użyciu wstrzykiwacza

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze poniżej 30°C, z dala od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwaczy będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem, po każdym wykonanym wstrzyknięciu należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

### Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

Wstrzykiwacz przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### Po pierwszym użyciu lub w przypadku noszenia jako produkt zapasowy

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Wstrzykiwacz

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

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

Igły nie są dołączone do opakowania.

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

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

Przed użyciem wstrzykiwacza Toujeo SoloStar należy dokładnie przeczytać Instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwacza Toujeo SoloStar należy używać zgodnie z Instrukcją użycia (patrz punkt 6.6).

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

Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu leczniczego Toujeo i innych insulin.  
Moc produktu leczniczego „300” jest umieszczona na jego etykiecie wytłuszczonym drukiem w kolorze miodowo-złotym (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/033

EU/1/00/133/034

EU/1/00/133/035

EU/1/00/133/036

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toujeo 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce  
Toujeo 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie  
Toujeo 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza OptiClik  
Toujeo OptiSet 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Toujeo SoloStar 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine\* (co odpowiada 3,64 mg).

### Fiolka

Każda fiolka zawiera 5 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 500 jednostkom lub 10 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 1000 jednostkom.

### Wkład, wkład do wstrzykiwacza OptiClik, wstrzykiwacz OptiSet, wstrzykiwacz SoloStar

Każdy wkład zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 300 jednostkom.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Toujeo zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania. Produkt leczniczy Toujeo przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.

Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)*

U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do stałego zmniejszania zapotrzebowania na insulinę.

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu zmniejszonego procesu glukoneogenezy oraz w wyniku zaburzeń metabolizmu insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

- Młodzież oraz dzieci w wieku od 2 lat i starsze

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Toujeo została wykazana dla młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych (patrz punkt 5.1). Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

- Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Toujeo u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

### Zmiana innych produktów insuliny na produkt leczniczy Toujeo

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

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w nocy lub we wczesnych godzinach rannych, u pacjentów, u których następuje zamiana dotychczasowego schematu leczenia insuliną z insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat stosowania produktu leczniczego Toujeo raz na dobę należy zmniejszyć dotychczasową dawkę dobową insuliny bazalnej o około 20-30% w ciągu pierwszych tygodni leczenia. W tym okresie zmniejszenie dawki insuliny bazalnej powinno być wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Po tym okresie należy indywidualnie ustalić schemat leczenia.

U pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki insuliny ze względu na występowanie przeciwciał przeciw insulinie ludzkiej, po zastosowaniu produktu leczniczego Toujeo może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.

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

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

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Toujeo podaje się podskórnie.

Nie należy podawać produktu leczniczego Toujeo dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylnie wstrzyknięcie produktu leczniczego Toujeo może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po wstrzyknięciu produktu podskórnym w powłoki brzuszne, okolice mięśnia naramiennego lub udo. Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu.

Produktu leczniczego Toujeo nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insuliny może spowodować wytrącanie się osadu.

#### Fiolka, wkład, wkład do wstrzykiwacza OptiClik

Dodatkowe informacje o sposobie podawania, patrz punkt 6.6.

#### Wstrzykiwacz OptiSet, wstrzykiwacz SoloStar

Przed użyciem wstrzykiwacza należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia wstrzykiwacza zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

Zmiana insuliny na inny typ lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), typu (krótko działająca, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

#### Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po zmianie schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania produktu leczniczego Toujeo, można się spodziewać ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych.

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

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

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

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

Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

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

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

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

#### Współistniejące choroby

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

#### Przeciwciała przeciwko insulinie

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkt 5.1).

#### Wstrzykiwacze, które można stosować z wkładem Toujeo

Wkłady zawierające insulinę Toujeo powinny być stosowane wyłącznie w następujących wstrzykiwaczach:

- JuniorSTAR, który dostarcza dawkę insuliny Toujeo z dokładnością do 0,5 jednostki;
- OptiPen, KlikStar, Tactipen, Autopen 24 i AllStar, które dostarczają dawkę insuliny Toujeo z dokładnością do 1 jednostki.

Wkłady te nie powinny być stosowane w innych wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku. Dokładność podawania dawek insuliny została ustalona wyłącznie dla wymienionych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie z wymienionych wstrzykiwaczy muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

#### Postępowanie ze wstrzykiwaczem OptiSet oraz ze wstrzykiwaczem SoloStar

Przed użyciem wstrzykiwacza należy dokładnie przeczytać instrukcję użycia zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwaczy należy używać zgodnie z instrukcjami użycia (patrz punkt 6.6).

#### Błędy związane ze stosowaniem insuliny

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny krótkodziałających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glargine. Przed wykonaniem każdego

wstrzyknięcia należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insulin.

#### Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Toujeo z pioglitazonem

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

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

#### Substancje pomocnicze

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że insulina glargine nie wywołuje specyficznych działań niepożądanych w ciąży oraz nie wywołuje specyficznych wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jeśli wymaga tego stan kliniczny, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Toujeo w okresie ciąży.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, aby zapobiec występowaniu działań niepożądanych związanych z hiperglikemią. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół zwiększa się. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (zwiększa się



ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka ludzkiego. Nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm przyjętej doustnie insuliny glargine u noworodków lub dzieci karmionych piersią, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym do aminokwasów. U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia (bardzo często), jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ ).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia				
Zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia retinopatia	
Zaburzenia skóry		lipohipertrofia	lipoatrofia		

i tkanki podskórnej					
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					bóle mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glargine) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia.

##### *Zaburzenia oka*

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

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

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Regularne zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia produktów insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni.

Insulina może rzadko powodować zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

#### Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku  $\leq 18$  lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku  $\leq 18$  lat) w porównaniu z dorosłymi.

Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Postępowanie w przedawkowaniu

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

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Insulina glargine jest całkowicie rozpuszczalna w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Toujeo (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Insulina glargine jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów, M1 i M2 (patrz punkt 5.2).

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

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

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

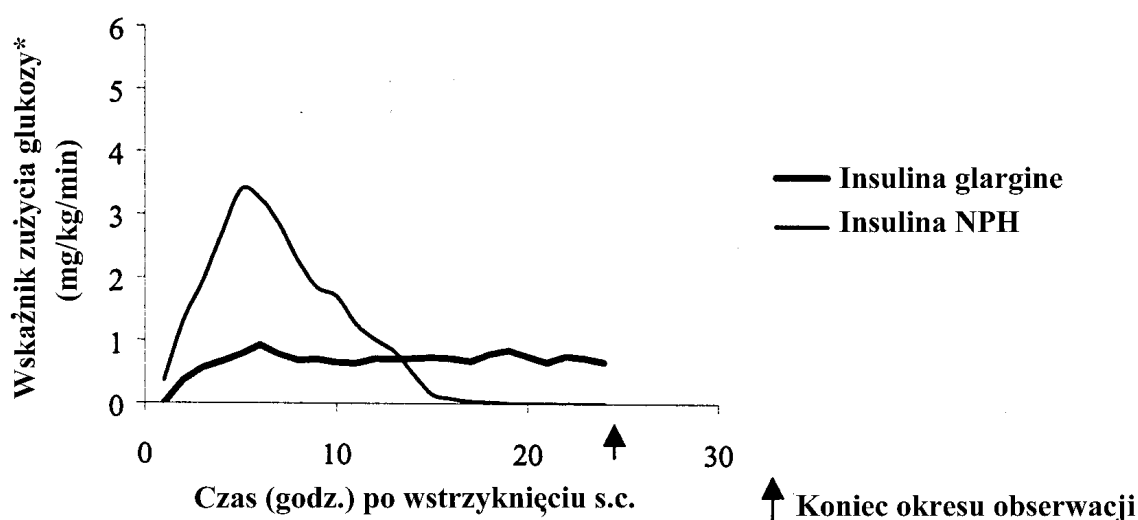
Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy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

W badaniu z zakresu farmakologii klinicznej wykazano, że po dożylnym podaniu insuliny glargine i insuliny ludzkiej w takich samych dawkach uzyskuje się równie silne działanie. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych insulin, aktywność fizyczna i inne czynniki mogą mieć wpływ na przebieg działania insuliny glargine w czasie.

W badaniach przeprowadzonych metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u osób zdrowych lub pacjentów z cukrzycą typu 1, początek działania insuliny glargine po podaniu podskórnym występował później w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Przebieg krzywej przedstawiającej stężenie insuliny glargine we krwi był równomierny, bez szczytów stężenia, a czas trwania działania był wydłużony.

Poniższy wykres przedstawia wyniki badania w grupie pacjentów z cukrzycą.

### Rycina 1. Profil aktywności insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1



\* określono jako ilość glukozy podanej w infuzji dla utrzymania stałego stężenia glukozy w surowicy (wartości średnie w odstępach godzinnych).

Dłuższy czas działania podawanej podskórną insuliny glargine jest bezpośrednio związany z mniejszą szybkością jej wchłaniania i uzasadnia podawanie leku raz na dobę. Czas działania insuliny i jej analogów, takich jak insulina glargine, może w dużym stopniu różnić się pomiędzy poszczególnymi osobami, a także u danej osoby.

W badaniu klinicznym stwierdzono, że objawy hipoglikemii lub wyrównawczych odpowiedzi hormonów przeciwregulacyjnych były podobne po podaniu dożylną insuliny glargine oraz insuliny ludzkiej, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Przeciwciała o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz do insuliny glargine obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH, jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glargine.

Wpływ insuliny glargine (podawanej raz na dobę) na retinopatię cukrzycową był oceniany, z zastosowaniem insuliny NPH jako leku porównawczego (insulina NPH podawana dwa razy na dobę), w pięcioletnim otwartym badaniu z udziałem 1024 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których

badano rozwój retinopatii o 3 lub więcej stopni w skali ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) za pomocą fotografii dna oka. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do rozwoju retinopatii cukrzycowej po prównaniu insuliny glargine z insuliną NPH.

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

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

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

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

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

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

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

## Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym dzieci (w wieku od 6 do 15 lat) z cukrzycą typu 1 (n=349) były leczone przez 28 tygodni według schematu baza-bolus z zastosowaniem ludzkiej insuliny szybkodziałającej do każdego posiłku. Insulinę glargine podawano jeden raz na dobę przed snem, a insulinę NPH raz lub dwa razy na dobę. W obu leczonych grupach zaobserwowano podobny wpływ na poziom hemoglobiny glikowanej oraz częstość występowania hipoglikemii, jednak glikemia na czczo obniżyła się bardziej w grupie leczonej insuliną glargine niż w grupie leczonej insuliną NPH. Również częstość ciężkich hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej insuliną glargine. Stu czterdziestu trzech pacjentów z grupy leczonej insuliną glargine kontynuowało leczenie insuliną glargine w niekontrolowanej przedłużonej fazie tego badania z obserwacją trwającą średnio 2 lata. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas wydłużonego okresu leczenia insuliną glargine.

Przeprowadzono także skrzyżowane badanie z zastosowaniem insuliny glargine z insuliną lispro w porównaniu ze skojarzeniem insuliny NPH z krótko działającą insuliną ludzką (każda terapia stosowana w losowej kolejności przez 16 tygodni) u 26 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 12 do 18 lat. Tak jak w badaniu u dzieci opisanym powyżej, obniżenie glikemii na czczo w porównaniu do wartości wyjściowych było większe w grupie leczonej insuliną glargine w porównaniu do grupy insuliny NPH. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowych była podobna w obu grupach, chociaż wartości glikemii rejestrowanej w nocy były istotnie wyższe w grupie leczonej glariną/lispro niż w grupie leczonej NPH/krótko działająca insulina ludzka ze średnim najniższym poziomem 5,4 mM w porównaniu do 4,1 mM w odpowiednich grupach. Częstość występowania nocnych hipoglikemii wynosiła 32% w grupie leczonej insuliną glargine/lispro w porównaniu do 52% w grupie insuliny NPH/krótko działającej ludzkiej.

U 125 dzieci w wieku od 2 do 6 lat, z cukrzycą typu 1, przeprowadzono 24 tygodniowe badanie w grupach równoległych, porównujące insulinę glargine podawaną jeden raz na dobę rano z insuliną NPH podawaną jeden lub dwa razy na dobę, jako insulinę bazową. Obydwie grupy otrzymywały szybkie wstrzyknięcie insuliny (bolus), przed posiłkami.

Główny cel, którym było wykazanie, że insulina glargine nie jest gorsza niż insulina NPH pod względem liczby hipoglikemii ogółem nie został osiągnięty. Wykazano tendencję do większej liczby przypadków hipoglikemii u pacjentów przyjmujących insulinę glargine [insulina glargine: wskaźnik częstości vs NPH (95% CI) = 1,18 (0,97-1,44)].

Hemoglobina glikowana oraz zmienność glikemii były porównywalne w obydwu grupach. W badaniu tym nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu podskórnym insuliny glargine zdrowym ochotnikom i pacjentom z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy krwi wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie oraz brak szczytu stężenia w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Stężenia w surowicy krwi były zgodne z profilem aktywności farmakodynamicznej insuliny glargine. Powyższa rycina przedstawia profile aktywności insuliny glargine oraz insuliny NPH w czasie.

Przy wstrzykiwaniu insuliny glargine raz na dobę stan równowagi stężeń uzyskuje się po 2 - 4 dniach od podania pierwszej dawki.

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

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

pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki produktu leczniczego Toujeo.

Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych ustalono, że bezpieczeństwo i skuteczność działania insuliny glargine nie zależy od wieku i płci pacjenta.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat z cukrzycą typu 1 oceniono w jednym badaniu klinicznym (patrz punkt 5.1).

„Minimalne” poziomy insuliny glargine i jej głównych metabolitów M1 i M2 w osoczu mierzone u dzieci leczonych insuliną, wykazywały przebieg stężeń w osoczu podobny jak u dorosłych oraz nie dostarczyły dowodów na kumulację insuliny glargine lub jej metabolitów podczas długotrwałego stosowania.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Fiolka 5 ml, wkład, wkład do wstrzykiwacza OptiClik, wstrzykiwacz Optiset, wstrzykiwacz SoloStar:

Cynku chlorek

Metakrezol

Glicerol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

Fiolka 10 ml:

Cynku chlorek

Metakrezol

Glicerol

Kwas solny (do ustalenia pH)

Polisorbat 20

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

Fiolka, wkład, wkład do wstrzykiwacza OptiClik

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby strzykawka nie zawierała śladowych ilości jakiegokolwiek substancji.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolka

Fiolka 5 ml

2 lata.

### Fiolka 10 ml

3 lata.

### Okres ważności po pierwszym użyciu fiolki

#### Fiolka 5 ml

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 25°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła i światła.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### Fiolka 10 ml

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła i światła.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Zaleca się zanotowanie na opakowaniu daty pierwszego użycia fiolki.

### Wkład, wkład do wstrzykiwacza OptiClik, wstrzykiwacz Optiset, wstrzykiwacz SoloStar:

### Okres ważności po pierwszym użyciu wstrzykiwacza

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła.

Wstrzykiwaczy z założonym wkładem lub wstrzykiwaczy będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem, po każdym wykonanym wstrzyknięciu należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

### Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

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

Przechowywać fiolkę, wkład lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### Po pierwszym użyciu

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Fiolka

Fiolka ze szkła bezbarwnego typu 1 z otoczonym nasadką (aluminiową) korkiem z gumy chlorobutylovej (typu 1) i zdejmowanym wieczkiem (polipropylenowym) zawierająca 5 ml roztworu. Opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek.

Fiolka ze szkła bezbarwnego typu 1 z otoczonym nasadką (aluminiową) korkiem gumowym (typu 1, z bromobutyli i warstwy poliizoprenu) i zdejmowanym wieczkiem (polipropylenowym) zawierająca 10 ml roztworu.

Opakowanie z 1 fiolką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



### Wkład, wkład do wstrzykiwacza OptiClik, wstrzykiwacz Optiset, wstrzykiwacz SoloStar

Wkład ze szkła bezbarwnego typu 1 z czarnym tłokiem (z gumy bromobutylowej), a z drugiej strony, otoczonym nasadką (aluminiową) korkiem (z gumy bromobutylowej lub z gumy bromobutylowej i warstwy poliizoprenu) zawierający 3 ml roztworu.

#### Wkład do wstrzykiwacza OptiClik:

Szklany wkład umocowany jest w przezroczystym pojemniku zakończonym z jednej strony plastikowym gwintowanym prętem.

#### Wstrzykiwacz OptiSet, wstrzykiwacz SoloStar:

Wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu. Igły nie są dołączone do opakowania.

#### Wielkości opakowań

Opakowania zawierają 4,5 lub 10 wkładów.

Opakowania zawierają 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 lub 10 wkładów do wstrzykiwaczy OptiClik.

Opakowania zawierają 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 lub 10 wstrzykiwaczy OptiSet.

Opakowania zawierają 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 lub 10 wstrzykiwaczy SoloStar.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania**

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór produktu leczniczego Toujeo. Produkt leczniczy Toujeo można stosować tylko wtedy, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie stwierdza się w nim żadnych cząstek stałych, a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody. Produkt leczniczy Toujeo jest roztworem i nie wymaga dodania rozpuszczalnika przed użyciem. Produktu leczniczego Toujeo nie wolno mieszać z innymi insulinami ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insulin (patrz punkt 4.4).

### Produkt leczniczy Toujeo we wkładzie

#### Wstrzykiwacz do insuliny

Wkłady zawierające insulinę Toujeo należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach OptiPen, ClikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar lub JuniorSTAR (patrz punkt 4.4).

Nie wszystkie z wymienionych wstrzykiwaczy muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Należy postępować zgodnie z zaleceniami wytwórcy wstrzykiwacza.

Zakładając wkład i igłę oraz podając insulinę należy postępować zgodnie z instrukcjami obsługi wstrzykiwaczy.

Jeżeli wstrzykiwacz do insuliny jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza.

W przypadku nieprawidłowego działania wstrzykiwacza (patrz instrukcje użycia wstrzykiwaczy), należy pobrać insulinę z wkładu strzykawką (przeznaczoną dla insuliny 100 jednostek/ml) i wykonać iniekcję.

#### Wkład

Przed włożeniem do wstrzykiwacza, wkład należy przechować przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej.

Przed wstrzyknięciem insuliny należy usunąć pęcherzyki powietrza (patrz instrukcje użycia wstrzykiwaczy).

Nie napełniać ponownie zużytych wkładów.

### Produkt leczniczy Toujeo we wkładzie do wstrzykiwacza OptiClik

Wkłady do wstrzykiwacza OptiClik należy używać tylko ze wstrzykiwaczem OptiClik, zgodnie z zaleceniami wytwórcy wstrzykiwacza.

Zakładając wkład i igłę oraz podając insulinę należy postępować zgodnie z instrukcjami obsługi wstrzykiwaczy.

Jeżeli wstrzykiwacz OptiClik jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza OptiClik. Przed włożeniem do wstrzykiwacza, wkład należy przechowywać przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej. Przed wstrzyknięciem insuliny należy usunąć pęcherzyki powietrza (patrz instrukcja użycia wstrzykiwacza). Nie napełniać ponownie zużytych wkładów. W przypadku nieprawidłowego działania wstrzykiwacza (patrz instrukcja użycia wstrzykiwacza), należy pobrać insulinę z wkładu strzykawką (przeznaczoną dla insuliny 100 jednostek/ml) i wykonać iniekcję.

Produkt leczniczy Toujeo we wstrzykiwaczu OptiSet lub we wstrzykiwaczu SoloStar

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz należy przechować przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej.

Pustych wstrzykiwaczy nigdy nie wolno ponownie używać. Należy je usunąć w odpowiedni sposób. Ze względu na ryzyko przenoszenia chorób, wstrzykiwacz jest przeznaczony tylko dla jednego pacjenta.

Przed użyciem wstrzykiwacza SoloStar, należy uważnie przeczytać instrukcję używania wstrzykiwacza umieszczoną w ulotce dla pacjenta.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/001-004

EU/1/00/133/005-007

EU/1/00/133/008

EU/1/00/133/009-016

EU/1/00/133/017-024

EU/1/00/133/025-032

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwalnianie serii

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

### Alternatywny wytwórca produktu w fiolkach 10 ml:

Sanofi S.p.A.  
Località Valcanello  
03012 Anagni (FR)  
Włochy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzyskać zgodę od władz krajowych odnośnie treści, formy, środków komunikacji, sposobów dystrybucji oraz wszelkich innych aspektów dotyczących programu edukacyjnego przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Toujeo 300 jednostek/ml.

W każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Toujeo 300 jednostek/ml jest wprowadzany do obrotu, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, aby fachowy personel medyczny, który będzie przepisywać lub wydawać produkt leczniczy Toujeo 300 jednostek/ml, podobnie jak wszyscy pacjenci lub ich opiekunowie, którzy będą stosować lek Toujeo 300 jednostek/ml posiadali materiały edukacyjne mające na celu minimalizację ryzyka błędu podczas stosowania produktu leczniczego (zamiana produktu leczniczego pomiędzy stężeniami 100 jednostek/ml oraz 300 jednostek/ml bez dostosowania dawki).

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Insulina glargine 100 jednostek/ml i insulina glargine 300 jednostek/ml (Toujeo 300 jednostek/ml) nie są biorównoważne, w związku z tym nie można ich stosować zamiennie bez dostosowania dawki.
- Dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów podczas zamiany produktu leczniczego o danej mocy na produkt leczniczy o innej mocy.
- Podczas okresu dostosowania dawki, należy stosować dawki insuliny bazalnej średnio od 10% do 18% większe w przypadku stosowania produktu leczniczego o stężeniu 300 jednostek/ml w porównaniu do produktu leczniczego o stężeniu 100 jednostek/ml. Ma to na celu osiągnięcie prawidłowego stężenia glukozy w osoczu.
- Szczególnie w pierwszym tygodniu po zamianie produktu leczniczego ze stężenia 300 jednostek/ml na 100 jednostek/ml zwiększa się ryzyko hipoglikemii. Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii u pacjentów, którzy zamieniają dotychczasowy schemat leczenia insuliną bazalną z zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo 300 jednostek/ml (insulina glargine 300 jednostek/ml) raz na dobę, na insulinę glargine 100 jednostek/ml raz na dobę, należy zmniejszyć jej dawkę o 20%.
- Podczas zamiany schematu leczenia z zastosowaniem insuliny o pośrednim lub długim czasie działania na schemat z zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo 300 jednostek/ml, konieczne może być dostosowanie dawki insuliny bazalnej oraz dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych. Zaleca się ścisłą kontrolę parametrów metabolicznych podczas zamiany leczenia oraz w pierwszych tygodniach po zamianie schematu leczenia.
- Pacjentów należy poinformować, że insulina glargine 100 jednostek/ml i produkt leczniczy Toujeo nie mogą być stosowane zamiennie i wymagają dostosowania dawki.
- Konieczne jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi przez pacjentów, podczas zamiany leczenia oraz w pierwszych tygodniach po zamianie schematu leczenia.
- Należy zgłaszać błędy popełnione podczas stosowania produktu leczniczego lub jakiegokolwiek działania niepożądane.

Materiały edukacyjne dla pacjentów i (lub) ich opiekunów dotyczące ryzyka błędów podczas stosowania produktu leczniczego (zamiana produktu leczniczego pomiędzy stężeniami 100 jednostek/ml oraz 300 jednostek/ml bez dostosowania dawki) powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Insulina glargine 100 jednostek/ml i insulina glargine 300 jednostek/ml (Toujeo 300 jednostek/ml) nie są biorównoważne, w związku z tym nie można ich stosować zamiennie bez dostosowania dawki.

- Zamiana stosowanej insuliny na inną może zostać przeprowadzona tylko wtedy, gdy jest to zalecane przez lekarza.
- Należy zawsze przestrzegać nowo ustalonej dawki zalecanej przez lekarza.
- Monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów jest konieczne podczas zamiany leczenia oraz w pierwszych tygodniach po zmianie schematu leczenia.
- W celu uzyskania dalszych informacji należy skonsultować się z lekarzem.
- Należy zgłaszać błędy popełnione podczas stosowania produktu leczniczego lub jakiegokolwiek działania niepożądane.

Grupy docelowe oraz sposoby dystrybucji wszystkich materiałów edukacyjnych należy ustalić z państwem członkowskim. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić ostateczny tekst i formę materiałów edukacyjnych dla pacjentów i fachowego personelu medycznego oraz sposób komunikacji z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo 300 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
insulina glargine

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml roztworu zawiera 300 jednostek (10,91 mg) insuliny glargine.  
Każdy wstrzykiwacz zawiera 1,5 ml roztworu, co odpowiada 450 jednostkom.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. SoloStar

1 wstrzykiwacz

3 wstrzykiwacze

5 wstrzykiwaczy

10 wstrzykiwaczy

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tutaj otworzyć

Podanie podskórne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Stosować tylko w tym wstrzykiwaczu, w przeciwnym razie może wystąpić ciężkie przedawkowanie.

Należy zawsze używać nowej igły do każdego wstrzyknięcia.

Do stosowania tylko przez jednego pacjenta.

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

### Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce.

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

Wstrzykiwacz przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

### Po pierwszym użyciu

Produkt może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Po każdym wstrzyknięciu należy nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/033 1 wstrzykiwacz  
EU/1/00/133/034 3 wstrzykiwacze  
EU/1/00/133/035 5 wstrzykiwaczy  
EU/1/00/133/036 10 wstrzykiwaczy

## **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Toujeo 300

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA WSTRZYKIWACZA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Toujeo 300 jednostek/ml wstrzyknięcie  
insulina glargine  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Stosować tylko w tym wstrzykiwaczu, w przeciwnym razie może wystąpić ciężkie przedawkowanie.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1,5 ml

**6. INNE**

SoloStar

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (fiolka 5 ml)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Insulina glargine

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek (co odpowiada 3,64 mg) insuliny glargine.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór od wstrzykiwań

1 fiolka zawierająca 5 ml

2 fiolki po 5 ml

5 fiolek po 5 ml

10 fiolek po 5 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****Fiolki zamknięte:**

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

Po pierwszym użyciu fiołki mogą być przechowywane maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nie przekraczającej 25°C.

Fiołkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/001 1 fiołka zawierająca 5 ml

EU/1/00/133/002 2 fiołki po 5 ml

EU/1/00/133/003 5 fiołek po 5 ml

EU/1/00/133/004 10 fiołek po 5 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydaje się na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Toujeo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (fiolka 5 ml)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań  
Insulina glargine

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Podanie podskórne

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Data pierwszego użycia fiołki.....

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (fiolka 10 ml)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce  
Insulina glargine

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek (co odpowiada 3,64 mg) insuliny glargine.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), polisorbata 20, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka zawierająca 10 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Fiolki zamknięte:  
Przechowywać w lodówce.

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

Po pierwszym użyciu fiolki mogą być przechowywane maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydaje się na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Toujeo



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (fiolka 10 ml)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań  
Insulina glargine

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Podanie podskórne

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Data pierwszego użycia fiolki.....

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

10 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (wkład)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie  
Insulina glargine

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek (co odpowiada 3,64 mg) insuliny glargine.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór od wstrzykiwań  
4 wkłady po 3 ml  
5 wkłady po 3 ml  
10 wkłady po 3 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wkłady zawierające insulinę Toujeo należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach OptiPen, KlikSTAR, Tactipen, Autopen 24, AllStar, JuniorSTAR.  
Nie wszystkie z wymienionych wstrzykiwaczy muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.  
Jeśli wstrzykiwacz do insuliny jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza do insuliny.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Wkłady nieużywane

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą. Wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym użyciu wkład może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Wstrzykiwacza z wkładem nie należy przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/005 4 wkłady po 3 ml  
EU/1/00/133/006 5 wkłady po 3 ml  
EU/1/00/133/007 10 wkładów po 3 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydaje się na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Toujeo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (wkład)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie  
Insulina glargine

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Podanie podskórne.  
Do stosowania w określonych wstrzykiwaczach: patrz ulotka.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NAPISU NA FOLII ALUMINIOWEJ SŁUŻĄCEJ DO SZCZELNEGO ZAMKNIĘCIA PRZEZROCYSTEGO BLISTRA ZAWIERAJĄCEGO WKŁAD**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

**4. NUMER SERII**

**5. INNE**

Po włożeniu nowego wkładu z insuliną do wstrzykiwacza:

Przed wstrzyknięciem pierwszej dawki insuliny, należy sprawdzić czy wstrzykiwacz działa prawidłowo. Szczegóły dotyczące działania wstrzykiwacza podane są w instrukcji obsługi.

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (wkład do wstrzykiwacza OptiClik)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do wstrzykiwacza OptiClik  
Insulina glargine

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek (co odpowiada 3,64 mg) insuliny glargine.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań  
1 wkład zawierający 3 ml  
3 wkłady po 3 ml  
4 wkłady po 3 ml  
5 wkładów po 3 ml  
6 wkładów po 3 ml  
8 wkładów po 3 ml  
9 wkładów po 3 ml  
10 wkładów po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do użycia tylko ze wstrzykiwaczem OptiClik.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.  
Jeśli wstrzykiwacz OptiClik jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza OptiClik.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Wkłady zamknięte:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą. Wkład przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym użyciu wkład może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Wstrzykiwacza z wkładem nie należy przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/017 1 wkład zawierający 3 ml

EU/1/00/133/018 3 wkłady po 3 ml

EU/1/00/133/019 4 wkłady po 3 ml

EU/1/00/133/020 5 wkładów po 3 ml

EU/1/00/133/021 6 wkładów po 3 ml

EU/1/00/133/022 8 wkładów po 3 ml

EU/1/00/133/023 9 wkładów po 3 ml

EU/1/00/133/024 10 wkładów po 3 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydaje się na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Toujeo OptiClik

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (wkład do wstrzykiwacza OptiClik)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Toujeo 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań  
Insulina glargine

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Podanie podskórne. Do użycia tylko ze wstrzykiwaczem OptiClik.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (wstrzykiwacz OptiSet)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo OptiSet 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Insulina glargine

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek (co odpowiada 3,64 mg) insuliny glargine.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań  
1 wstrzykiwacz po 3 ml  
3 wstrzykiwacze po 3 ml  
4 wstrzykiwacze po 3 ml  
5 wstrzykiwaczy po 3 ml  
6 wstrzykiwaczy po 3 ml  
8 wstrzykiwaczy po 3 ml  
9 wstrzykiwaczy po 3 ml  
10 wstrzykiwaczy po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.  
Należy używać tylko igieł przeznaczonych do wstrzykiwacza OptiSet.

#### **WAŻNE INFORMACJE**

Zawsze przed użyciem wstrzykiwacza OptiSet należy wziąć nową igłę.

Zawsze przez wstrzyknięciem dawki insuliny stosując wstrzykiwacz OptiSet należy wykonać test bezpieczeństwa.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza OptiSet należy przeczytać całą ulotkę dla pacjenta.

Informacje dotyczące użycia:

- Na wstrzykiwaczu jest wydrukowana nazwa insuliny
- Pokrętko nastawienia dawki insuliny może być obracane tylko w jednym kierunku

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Wstrzykiwacze nieużywane:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą. Wstrzykiwacz przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym użyciu wstrzykiwacze mogą być przechowywane maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Wstrzykiwacze będących w użyciu nie należy przechowywać w lodówce.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/009 1 wstrzykiwacz zawierający 3 ml

EU/1/00/133/010 3 wstrzykiwacze po 3 ml

EU/1/00/133/011 4 wstrzykiwacze po 3 ml

EU/1/00/133/012 5 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/00/133/013 6 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/00/133/014 8 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/00/133/015 9 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/00/133/016 10 wstrzykiwaczy po 3 ml

## **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

## **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydaje się na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Toujeo OptiSet

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (wstrzykiwacz OptiSet)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Toujeo OptiSet 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań  
Insulina glargine  
Podanie podskórne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

OptiSet

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (wstrzykiwacz SoloStar)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Toujeo SoloStar 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.  
Insulina glargine

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek (co odpowiada 3,64 mg) insuliny glargine.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań  
1 wstrzykiwacz po 3 ml  
3 wstrzykiwacze po 3 ml  
4 wstrzykiwacze po 3 ml  
5 wstrzykiwaczy po 3 ml  
6 wstrzykiwaczy po 3 ml  
8 wstrzykiwaczy po 3 ml  
9 wstrzykiwaczy po 3 ml  
10 wstrzykiwaczy po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne.  
Tutaj otworzyć

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Roztwór do wstrzykiwań musi być klarowny i bezbarwny.  
Należy używać tylko igieł przeznaczonych do wstrzykiwacza SoloStar.

## **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

### Zamknięte:

Przechowywać w lodówce Nie zamrażać oraz nie umieszczać w bezpośrednim kontakcie z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą. Wstrzykiwacz przechowywać w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

### W użyciu:

Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Chronić wstrzykiwacz przed światłem.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/133/025 1 wstrzykiwacz zawierający 3 ml  
EU/1/00/133/026 3 wstrzykiwacze po 3 ml  
EU/1/00/133/027 4 wstrzykiwacze po 3 ml  
EU/1/00/133/028 5 wstrzykiwaczy po 3 ml  
EU/1/00/133/029 6 wstrzykiwaczy po 3 ml  
EU/1/00/133/030 8 wstrzykiwaczy po 3 ml  
EU/1/00/133/031 9 wstrzykiwaczy po 3 ml  
EU/1/00/133/032 10 wstrzykiwaczy po 3 ml

## **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

## **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydaje się na receptę.

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Toujeo SoloStar

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (wstrzykiwacz SoloStar)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Toujeo SoloStar 100 jednostek/ml roztwór do wstrzykiwań  
Insulina glargine  
Podanie podskórne.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**