

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Τουγεο 300 μονάδες/ml SoloStar ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Τουγεο 300 μονάδες/ml DoubleStar ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης glargine* (ισοδυναμούν με 10,91 mg).

Συσκευή τύπου πέννας SoloStar

Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 1,5 ml ενέσιμου διαλύματος, που ισοδυναμεί με 450 μονάδες.

Συσκευή τύπου πέννας DoubleStar

Κάθε συσκευή τύπου πέννας περιέχει 3 ml ενέσιμου διαλύματος, που ισοδυναμεί με 900 μονάδες.

* Η ινσουλίνη glargine παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA στην *Escherichia coli*.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 6 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Τουγεο είναι μία βασική ινσουλίνη για εφάπαξ ημερησίως χορήγηση οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση, την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Το δοσολογικό σχήμα (δόση και χρόνος) θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς.

Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, το Τουγεο πρέπει να συνδυάζεται με βραχείας/ταχείας δράσης ινσουλίνη προκειμένου να καλυφθούν οι απαιτήσεις για γευματική ινσουλίνη.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το Τουγεο μπορεί επίσης να συγχρηγηθεί μαζί με άλλα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η δραστηριότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δηλώνεται σε μονάδες. Οι μονάδες αυτές είναι αποκλειστικές για το Τουγεο και δεν είναι όμοιες με τις IU ή με τις μονάδες που χρησιμοποιούνται για να εκφράσουν τη δραστηριότητα άλλων αναλόγων ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Ευελιξία ως προς την ώρα χορήγησης της δόσης

Όποτε χρειάζεται, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν το Τουτζεο έως και 3 ώρες πριν ή μετά από τη συνήθη ώρα χορήγησης (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται στους ασθενείς που ξεχνούν μία δόση, να ελέγχουν το σάκχαρο στο αίμα τους και εν συνεχεία να ξεκινήσουν εκ νέου το εφάπαξ ημερησίως πρόγραμμα χορήγησης δόσεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην χορηγούν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που ξέχασαν.

Έναρξη

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Το Τουτζεο είναι για εφάπαξ ημερησίως χορήγηση με γευματική ινσουλίνη και απαιτεί εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δόσης.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης είναι 0,2 μονάδες/kg ακολουθούμενη από εξατομικευμένες αναπροσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση μεταξύ ινσουλίνης glargine 100 μονάδων/ml και Τουτζεο

Η ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και το Τουτζεο δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν είναι απ' ευθείας ανταλλάξιμα.

- Κατά τη μετάβαση από ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml στο Τουτζεο, αυτή μπορεί να γίνει σε βάση μονάδας-προς-μονάδα, αλλά μια υψηλότερη δόση (περίπου 10-18%) ενδέχεται να χρειαστεί για την επίτευξη του εύρους-στόχου για τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.
- Κατά τη μετάβαση από το Τουτζεο σε ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml, η δόση πρέπει να μειώνεται (περίπου 20%) για να ελαττωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού.

Μετάβαση από άλλες βασικές ινσουλίνες στο Τουτζεο

Κατά τη μετάβαση από ένα θεραπευτικό σχήμα με μία ενδιάμεσης ή μακράς δράσης ινσουλίνη σε ένα σχήμα με Τουτζεο, ενδέχεται να απαιτείται αλλαγή της δόσης της βασικής ινσουλίνης και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της συγχρηγούμενης αντι-υπεργλυκαιμικής θεραπευτικής αγωγής (της δόσης και του χρόνου χορήγησης επιπρόσθετων κανονικών ινσουλινών ή αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης ή της δόσης των αντι-υπεργλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν περιέχουν ινσουλίνη).

- Η μετάβαση από εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενες βασικές ινσουλίνες σε εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενο Τουτζεο μπορεί να πραγματοποιηθεί ανά μονάδα με βάση την προηγούμενη δόση βασικής ινσουλίνης.
- Για τη μετάβαση από τις δις ημερησίως χορηγούμενες βασικές ινσουλίνες σε εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενο Τουτζεο, η συνιστώμενη αρχική δόση του Τουτζεο είναι το 80% της συνολικής ημερήσιας δόσης της βασικής ινσουλίνης της οποίας διακόπτεται η χορήγηση.

Οι ασθενείς με υψηλές δόσεις ινσουλίνης λόγω αντισωμάτων κατά της ανθρώπινης ινσουλίνης ενδέχεται να εμφανίσουν βελτιωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη με το Τουτζεο.

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού.

Με το βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο και την προκύπτουσα αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ενδέχεται να καταστεί αναγκαία η περαιτέρω αναπροσαρμογή του δοσολογικού σχήματος. Ενδέχεται επίσης να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης, για παράδειγμα, σε περίπτωση μεταβολής του σωματικού βάρους ή του τρόπου ζωής του ασθενούς, εάν υπάρξει αλλαγή στο χρόνο χορήγησης της

δόσης της ινσουλίνης ή σε περίπτωση εμφάνισης άλλων καταστάσεων που αυξάνουν την ευαισθησία για υπο- ή υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετάβαση από το Τουτζεο σε άλλες βασικές ινσουλίνες

Κατά τη διάρκεια της μετάβασης και εν συνεχεία κατά τις πρώτες εβδομάδες συνιστάται ιατρική επιτήρηση και στενή παρακολούθηση του μεταβολισμού.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης του φαρμακευτικού προϊόντος στο οποίο πραγματοποιεί μετάβαση ο ασθενής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Τουτζεο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία και σε εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 6 ετών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Στους ηλικιωμένους, η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να οδηγήσει σε σταθερή μείωση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ενδέχεται να ελαττωθούν εξαιτίας του μειωμένου μεταβολισμού της ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι απαιτήσεις για ινσουλίνη ενδέχεται να ελαττωθούν εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας για γλυκονογένεση και του μειωμένου μεταβολισμού της ινσουλίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Τουτζεο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 6 ετών βάσει των ίδιων αρχών όπως και στους ενήλικες ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Όταν γίνεται αλλαγή από βασική ινσουλίνη σε Τουτζεο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ατομικό επίπεδο η μείωση της δόσης της βασικής και της γευματικής ινσουλίνης έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Τουτζεο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Τουτζεο είναι μόνο για υποδόρια χρήση.

Το Τουτζεο χορηγείται υποδοριώς με ένεση στο κοιλιακό τοίχωμα, το δελτοειδή μυ ή το μηρό.

Οι θέσεις ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται εντός της προκαθορισμένης περιοχής του σώματος από τη μία ένεση στην επόμενη για τον περιορισμό του κινδύνου λιποδυστροφίας και δερματικής αμυλοείδωσης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

Το Τουτζεο δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Η παρατεταμένη διάρκεια της δράσης του Τουτζεο εξαρτάται από την ένεσή του στον υποδόριο ιστό. Η ενδοφλέβια χορήγηση της συνήθους υποδόριας δόσης θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή υπογλυκαιμία.

Το Τουτζεο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αντλίες έγχυσης ινσουλίνης.

Το Τουτζεο είναι διαθέσιμο σε δύο προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. Το παράθυρο της δόσης δείχνει τον αριθμό των μονάδων του Τουτζεο που πρόκειται να ενεθούν. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας Τουτζεο Solostar και Τουτζεο DoubleStar έχουν σχεδιαστεί ειδικά για το Τουτζεο και δεν απαιτείται εκ νέου υπολογισμός της δόσης για καμία από τις πένες.

Πριν από τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας Τουτζεο SoloStar ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας Τουτζεο DoubleStar, πρέπει να διαβάζονται προσεκτικά οι οδηγίες χρήσης που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo SoloStar, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση 1-80 μονάδων ανά μονή ένεση, σε βήματα της 1 μονάδας. Με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo DoubleStar, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση 2-160 μονάδων σε κάθε ένεση, σε βήματα των 2 μονάδων.

Με την αλλαγή από Toujeo Solostar σε Toujeo DoubleStar, εάν η προηγούμενη δόση του ασθενή ήταν μονός αριθμός (π.χ. 23 μονάδες), τότε η δόση θα πρέπει να αυξηθεί ή να μειωθεί κατά 1 μονάδα (π.χ. 24 ή 22 μονάδες).

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Toujeo DoubleStar συνιστάται για ασθενείς που χρειάζονται τουλάχιστον 20 μονάδες ημερησίως (βλέπε παράγραφο 6.6).

Το Toujeo δεν πρέπει να αφαιρείται από το φυσίγγιο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Toujeo SoloStar ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Toujeo DoubleStar σε μια σύριγγα ή διαφορετικά μπορεί να προκύψει σοβαρή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4, 4.9 και 6.6).

Πριν από κάθε ένεση πρέπει να προσαρτάται μία καινούρια αποστειρωμένη βελόνα. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης της βελόνας γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία ή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4 και 6.6).

Για να προληφθεί πιθανή μετάδοση νόσου, οι συσκευές ινσουλίνης τύπου πέννας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερα από ένα άτομο, ακόμα και αν αλλάζεται η βελόνα (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Το Toujeo δεν αποτελεί την ινσουλίνη επιλογής για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης. Αντιθέτως, σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση κανονικής ινσουλίνης .

Στην περίπτωση ανεπαρκούς ρύθμισης της γλυκόζης ή τάσης για υπερ- ή υπογλυκαιμικά επεισόδια, πριν πραγματοποιηθεί αναπροσαρμογή της δόσης, θα πρέπει να επανεξεταστούν η συμμόρφωση του ασθενούς στο συνταγογραφούμενο θεραπευτικό σχήμα, οι θέσεις των ενέσεων, η κατάλληλη τεχνική ένεσης καθώς και όλοι οι υπόλοιποι σχετικοί παράγοντες.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τη διαρκή εναλλαγή των σημείων χορήγησης της ένεσης για τον περιορισμό του κινδύνου λιποδυστροφίας και δερματικής αμυλοείδωσης. Σε περίπτωση χορήγησης της ινσουλίνης σε σημεία που εμφανίζουν τις εν λόγω αντιδράσεις υπάρχει κίνδυνος καθυστερημένης απορρόφησης ινσουλίνης και επιδείνωσης του γλυκαιμικού ελέγχου. Σύμφωνα με αναφορές, η αιφνίδια αλλαγή του σημείου χορήγησης της ένεσης και η χορήγηση σε σημείο που δεν έχει επηρεαστεί είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Μετά την αλλαγή του σημείου χορήγησης της ένεσης, συνιστάται παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ενώ μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τροποποίησης της δόσης της αντιδιαβητικής αγωγής.

Υπογλυκαιμία

Ο χρόνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας εξαρτάται από το προφίλ δράσης των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται, και συνεπώς ενδέχεται να αλλάξει κατά την αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος.

Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή και συνιστάται εντατικότερη παρακολούθηση του σακχάρου του αίματος σε ασθενείς στους οποίους τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, όπως σε ασθενείς με σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών ή των αιμοφόρων αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο (κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών ή εγκεφαλικών επιπλοκών από την υπογλυκαιμία) καθώς επίσης και σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα αν αυτή δεν έχει αντιμετωπιστεί με φωτοπηξία (κίνδυνος εμφάνισης παροδικής αμαύρωσης μετά από υπογλυκαιμία).

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις καταστάσεις εκείνες στις οποίες τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι ελαττωμένα. Τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ενδέχεται να μεταβληθούν, να είναι λιγότερο έκδηλα ή και απόντα σε ορισμένες ομάδες κινδύνου. Αυτές περιλαμβάνουν ασθενείς:

- στους οποίους ο γλυκαιμικός έλεγχος έχει βελτιωθεί σημαντικά,
- στους οποίους η υπογλυκαιμία αναπτύσσεται βαθμιαία,
- οι οποίοι είναι ηλικιωμένοι,
- οι οποίοι μεταβαίνουν από ινσουλίνη ζωικής προέλευσης σε ανθρώπινη ινσουλίνη,
- οι οποίοι εμφανίζουν αυτόνομη νευροπάθεια,
- με μακρόχρονο ιστορικό διαβήτη,
- που πάσχουν από ψυχιατρικό νόσημα,
- που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Τέτοιες καταστάσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε σοβαρή υπογλυκαιμία (και πιθανόν σε απώλεια συνείδησης) προτού προλάβει ο ασθενείς να αντιληφθεί την υπογλυκαιμία.

Η παρατεταμένη δράση της ινσουλίνης glargine ενδέχεται να καθυστερήσει την ανάρρωση από την υπογλυκαιμία.

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπιαζόντων, μη αναγνωρισθέντων (ιδιαίτερα κατά τη νύχτα) επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

Η συμμόρφωση του ασθενούς στη δόση και το διαιτητικό σχήμα, η σωστή χορήγηση της ινσουλίνης και η αναγνώριση των συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας είναι σημαντικά για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Οι παράγοντες που αυξάνουν την προδιάθεση για υπογλυκαιμία απαιτούν ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση και ενδέχεται να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- αλλαγή της θέσης ένεσης,
- βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (π.χ., με απομάκρυνση των παραγόντων που προκαλούν στρες),
- ασυνήθιστη, αυξημένη ή παρατεταμένη σωματική δραστηριότητα,
- συνοδός νόσος (π.χ. έμετος, διάρροια),
- ανεπαρκής πρόσληψη τροφής,
- παράλειψη γευμάτων,
- κατανάλωση οινόπνεύματος,
- συγκεκριμένες μη αντιρροπούμενες ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. σε υποθυρεοειδισμό και σε ανεπάρκεια του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ή του φλοιού των επινεφριδίων),
- ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση μεταξύ ινσουλίνης glargine 100 μονάδων/ml και Toujeo

Επειδή η ινσουλίνη glargine 100 μονάδων/ml και το Toujeo δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν είναι ανταλλάξιμα, κατά τη μετάβαση ενδέχεται να προκύψει ανάγκη για αλλαγή στη δόση και πρέπει να γίνεται μόνο υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετάβαση μεταξύ άλλων ινσουλινών και Toujeo

Η μετάβαση ενός ασθενούς μεταξύ άλλου τύπου ή εμπορικού σκευάσματος ινσουλίνης και του Τουτζεο πρέπει να πραγματοποιείται υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη. Οι αλλαγές στην περιεκτικότητα, το εμπορικό σκεύασμα (παρασκευαστής), τον τύπο (κανονική, NPH, lente, μακράς δράσης, κ.λπ.), την προέλευση (ζωική, ανθρώπινη, ανάλογο ανθρώπινης ινσουλίνης) και/ή τη μέθοδο παραγωγής ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαία τη μεταβολή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνοδός νόσος

Η συνοδός νόσος απαιτεί εντατική παρακολούθηση του μεταβολισμού. Σε πολλές περιπτώσεις συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων ούρων για τον προσδιορισμό των κετονών και συχνά είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Η ανάγκη σε ινσουλίνη είναι συχνά αυξημένη. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πρέπει να συνεχίζουν την κατανάλωση τουλάχιστον μίας μικρής ποσότητας υδατανθράκων σε τακτική βάση, ακόμα κι αν μπορούν να καταναλώσουν μόνο λίγο ή καθόλου τροφή, ή κάνουν εμετό κ.λπ., και δεν πρέπει ποτέ να παραλείπουν εξ ολοκλήρου την ινσουλίνη.

Αντισώματα έναντι της ινσουλίνης

Η χορήγηση ινσουλίνης ενδέχεται να προκαλέσει τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης. Σε σπάνια περιστατικά, η παρουσία τέτοιων αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης ενδέχεται να απαιτήσει αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης προκειμένου να διορθωθεί η τάση για υπερ- ή υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός Τουτζεο με πιογλιταζόνη

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας όταν χρησιμοποιήθηκε πιογλιταζόνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη, ειδικότερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν εξετάζεται η χρήση θεραπευτικής αγωγής με συνδυασμό πιογλιταζόνης και Τουτζεο. Σε περίπτωση χρήσης του συνδυασμού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξηση σωματικού βάρους και οίδημα. Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων.

Πρόληψη σφαλμάτων με τη φαρμακευτική αγωγή

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σφαλμάτων με τη φαρμακευτική αγωγή στις οποίες άλλες ινσουλίνες, ιδίως οι ινσουλίνες ταχείας δράσης, έχουν χορηγηθεί κατά λάθος αντί για ινσουλίνες βραδείας δράσης. Η επισήμανση της ινσουλίνης θα πρέπει πάντα να ελέγχεται πριν από κάθε ένεση για την αποφυγή σφαλμάτων κατά τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ του Τουτζεο και άλλων ινσουλινών (βλ. παράγραφο 6.6).

Για την αποφυγή λαθών στη δοσολογία καθώς και πιθανή υπερδοσολογία θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να μην χρησιμοποιούν ποτέ κάποια σύριγγα για να αφαιρέσουν Τουτζεο (ινσουλίνη glargine 300 units/ml) από την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Τουτζεο SoloStar ή από την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Τουτζεο DoubleStar (βλ. παράγραφο 4.9 και 6.6).

Πριν από κάθε ένεση θα πρέπει να προσαρτάται μία καινούρια αποστειρωμένη βελόνα. Θα πρέπει επίσης να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να μην επαναχρησιμοποιούν τις βελόνες. Η επαναχρησιμοποίησή των βελόνων αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης της βελόνας γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία ή υπερδοσολογία. Στην περίπτωση φραγμένης βελόνας οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στο Βήμα-3 των Οδηγιών Χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν οπτικά τον αριθμό των επιλεγμένων μονάδων στο μετρητή δόσης της συσκευής τύπου πένας. Στους ασθενείς που είναι τυφλοί ή έχουν μειωμένη όραση θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να λάβουν βοήθεια από άλλο άτομο, το οποίο να έχει καλή όραση και να είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής χορήγησης ινσουλίνης.

Βλ. επίσης παράγραφο 4.2 υπό τον τίτλο «Τρόπος χορήγησης».

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός ουσιών επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και ενδέχεται να απαιτήσουν αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης glargine.

Στις ουσίες οι οποίες ενδέχεται να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση και να αυξήσουν την προδιάθεση για υπογλυκαιμία περιλαμβάνονται τα αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), η δισοπυραμίδη, οι φιμπράτες, η φλουοξετίνη, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ), η πεντοξυφυλλίνη, η προποξυφαίνη, τα σαλικυλικά και τα αντιβιοτικά τύπου σουλφοναμίδης.

Στις ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση περιλαμβάνονται τα κορτικοστεροειδή, η δαναζόλη, η διαζοξειδή, τα διουρητικά, η γλυκαγόνη, η ισονιαζίδη, τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα, τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης, η σωματοτροπίνη, τα συμπαθητικομιμητικά φαρμακευτικά προϊόντα [π.χ. επινεφρίνη (αδρεναλίνη), σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη], οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. κλοζαπίνη και ολανζαπίνη) και οι αναστολείς πρωτεάσης.

Οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη, τα άλατα λιθίου ή το οινόπνευμα ενδέχεται είτε να ενισχύσουν είτε να εξασθενήσουν την υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης. Η πενταμιδίνη ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία η οποία ενδέχεται μερικές φορές να ακολουθηθεί από υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, υπό την επίδραση συμπαθητικολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη, η γουανεθιδίνη και η ρεσερπίνη, τα σημεία της της αδρενεργικής αντιρροπιστικής ρύθμισης ενδέχεται να μειωθούν ή να είναι απόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Τουμιο σε έγκυες γυναίκες.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σχετικά με την έκθεση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης για την ινσουλίνη glargine. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1.000 εκβάσεις κύσεων με φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml) δεν υποδεικνύουν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ινσουλίνης glargine κατά την εγκυμοσύνη καθώς και καμία ειδική τοξικότητα που να σχετίζεται με δυσπλασία ή εμβρυική/νεογνική τοξικότητα.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα.

Η χρήση του Τουμιο μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Είναι σημαντικό για ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη ή διαβήτη κύησης να διατηρούν καλό μεταβολικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της κύησης για την πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία. Οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ενδέχεται να μειωθούν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και γενικά αυξάνουν κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Αμέσως μετά από τον τοκετό, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη μειώνονται ταχέως (αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας). Είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ινσουλίνη glargine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν αναμένονται μεταβολικές επιδράσεις στο θηλάζον νεογνίτητο/βρέφος από την ινσουλίνη glargine που προσλαμβάνεται, επειδή η ινσουλίνη glargine ως πεπτικό διασπάται σε αμινοξέα στο γαστρεντερικό σωλήνα του ανθρώπου.

Στις γυναίκες που θηλάζουν ενδέχεται να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και της διαίτας.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες βλαπτικές επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας ή της υπεργλυκαιμίας ή για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα οπτικής διαταραχής. Αυτό μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο σε καταστάσεις στις οποίες αυτές οι ικανότητες έχουν ιδιαίτερη σημασία (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανημάτων).

Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να παίρνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας ή παρουσιάζουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις συνθήκες θα πρέπει να εξετάζεται κατά πόσον είναι σκόπιμο ο ασθενής να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που διεξήχθησαν με Τουγεο (βλ. παράγραφο 5.1) και κατά τη διάρκεια της κλινικής εμπειρίας με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml.

Η υπογλυκαιμία, η οποία γενικά είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλινοθεραπείας, ενδέχεται να εμφανιστεί εάν η δόση της ινσουλίνης είναι πολύ υψηλή σε σχέση με τις απαιτήσεις για ινσουλίνη.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές έρευνες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και με σειρά φθίνουσας συχνότητας εμφάνισης (πολύ συχνές: $\geq 1/10$ · συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ · όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ · σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ · πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$ · μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αλλεργικές αντιδράσεις		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία					
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					Δυσγευσία	

Κατηγορία / οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές				Οπτική διαταραχή Αμφιβληστροειδοπάθεια		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υπερτροφία του λιπώδους ιστού	Λιποατροφία			Δερματική αμυλοείδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντιδράσεις της θέσης ένεσης		Οίδημα		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, ιδιαίτερα αν υποτροπιάζουν, ενδέχεται να οδηγήσουν σε νευρολογική βλάβη. Τα παρατεταμένα ή σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή.

Σε πολλούς ασθενείς, τα σημεία και τα συμπτώματα της νευρογλυκοπενίας προηγούνται από τα σημεία της αδρενεργικής αντιρρόπησης. Γενικά, όσο πιο μεγάλη και ταχύτερη είναι η μείωση της γλυκόζης του αίματος, τόσο πιο έντονο είναι το φαινόμενο της αντιρρόπησης και τα συμπτώματά του.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Οι άμεσου τύπου αλλεργικές αντιδράσεις σε ινσουλίνη είναι σπάνιες. Τέτοιες αντιδράσεις στην ινσουλίνη (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης glargine) ή στα έκδοχα, ενδέχεται, για παράδειγμα, να συσχετίζονται με γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, υπόταση και καταπληξία και ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή. Στις κλινικές μελέτες με Τουγεο σε ενήλικες ασθενείς, η επίπτωση των αλλεργικών αντιδράσεων ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουγεο (5,3%) και ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (4,5%).

Οφθαλμικές διαταραχές

Μία έντονη μεταβολή του γλυκαιμικού ελέγχου ενδέχεται να προκαλέσει προσωρινή διαταραχή της όρασης, λόγω της προσωρινής μεταβολής της θολερότητας και του διαθλαστικού δείκτη του φακού.

Η μακροχρόνια βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ωστόσο, η εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ενδέχεται να σχετίζεται με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα εάν αυτή δεν έχει αντιμετωπιστεί με φωτοπηξία, τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ενδέχεται να οδηγήσουν σε παροδική αμαύρωση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Λιποδυστροφία και δερματική αμυλοείδωση ενδέχεται να εμφανιστεί στη θέση της ένεσης και να καθυστερήσει την τοπική απορρόφηση της ινσουλίνης. Η συνεχής εναλλαγή της θέσης της ένεσης εντός της προκαθορισμένης περιοχής των ενέσεων ενδέχεται να βοηθήσει στη μείωση ή την πρόληψη αυτών των αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης συμπεριλαμβάνουν ερυθρότητα, άλγος, κνησμό, κνίδωση, οίδημα ή φλεγμονή. Οι περισσότερες ήπιες αντιδράσεις του σημείου της ένεσης που οφείλονται στην ινσουλίνη συνήθως αποδράμουν σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες. Στις κλινικές μελέτες με Τουγεο σε ενήλικες ασθενείς, η επίπτωση των αντιδράσεων της θέσης ένεσης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουγεο (2,5%) και ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (2,8%).

Σπανίως, η ινσουλίνη ενδέχεται να προκαλέσει οίδημα, ιδιαίτερα αν ο προηγούμενος μειωμένος μεταβολικός έλεγχος βελτιώθηκε με εντατική θεραπεία ινσουλίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Τουγεο καταδείχθηκαν σε μία μελέτη σε παιδιά ηλικίας 6 έως μικρότερη των 18 ετών. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν υποδηλώνουν διαφορές από την εμπειρία στο γενικό πληθυσμό του διαβήτη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες για παιδιά κάτω των 6 ετών.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφάλειας του Τουγεο σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στο συνολικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με ινσουλίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή και κάποιες φορές μακροχρόνια και απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία.

Διαχείριση

Τα ήπια επεισόδια υπογλυκαιμίας μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με από στόματος χορήγηση υδατανθράκων. Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος, του προγράμματος των γευμάτων ή της σωματικής δραστηριότητας.

Τα πιο σοβαρά επεισόδια με κόμα, σπασμούς ή νευρολογική διαταραχή ενδέχεται να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με ενδομυϊκή/υποδόρια χορήγηση γλυκαγόνης ή ενδοφλέβια χορήγηση συμπυκνωμένης γλυκόζης. Ενδέχεται να απαιτείται παρατεταμένη πρόσληψη υδατανθράκων και παρακολούθηση επειδή η υπογλυκαιμία μπορεί να επανεμφανιστεί μετά την κλινικά φαινομενική υποχώρηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, ινσουλίνες και ενέσιμα ανάλογα, μακράς δράσης. Κωδικός ATC: A10A E04.

Μηχανισμός δράσης

Η κύρια δράση της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης glargine, είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η ινσουλίνη και τα ανάλογά της μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μέσω της διέγερσης της περιφερικής πρόσληψης της γλυκόζης, ειδικότερα από τους σκελετικούς μύες και το λίπος και μέσω της αναστολής της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης. Η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα, αναστέλλει την πρωτεόλυση και ενισχύει την πρωτεϊνοσύνθεση.

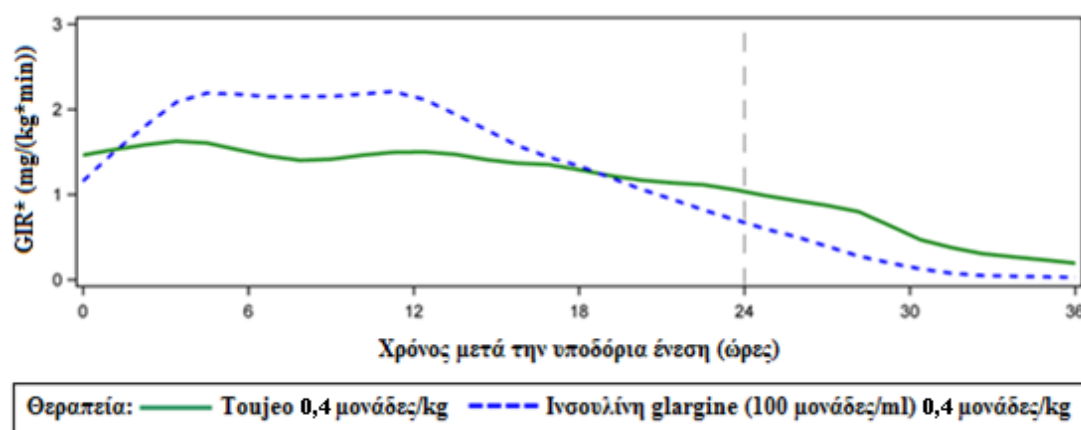
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ινσουλίνη glargine είναι ένα ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης που σχεδιάστηκε για να έχει χαμηλή διαλυτότητα σε ουδέτερο pH. Σε pH 4, η ινσουλίνη glargine είναι πλήρως διαλυτή. Μετά την ένεση στον υποδόριο ιστό, το όξινο διάλυμα ουδετεροποιείται οδηγώντας στο σχηματισμό ιζήματος από το οποίο απελευθερώνονται συνεχώς μικρές ποσότητες ινσουλίνης glargine.

Όπως παρατηρείται σε μελέτες ευγλυκαιμικής καθήλωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η υπογλυκαιμική δράση του Τουτζεο ήταν πιο σταθερή και παρατεταμένη σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml μετά από υποδόρια ένεση. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από μία διασταυρούμενη μελέτη σε 18 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που διεξήχθη για μέγιστο χρονικό διάστημα 36 ωρών μετά την ένεση. Η δράση του Τουτζεο ήταν πέραν των 24 ωρών (έως 36 ώρες) σε κλινικά σημαντικές δόσεις.

Η πιο παρατεταμένη απελευθέρωση της ινσουλίνης glargine από το ιζήμα του Τουτζεο σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml οφείλεται στην κατά δύο τρίτα μείωση του όγκου που ενίεται, που οδηγεί σε μικρότερο εμβαδόν της επιφάνειας του ιζήματος.

Εικόνα 1: Προφίλ δράσης σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε μία μελέτη ευγλυκαιμικής καθήλωσης διάρκειας 36 ωρών



*GIR: Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης: προσδιορίζεται ως η ποσότητα γλυκόζης που εγχύθηκε ώστε να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα (μέσες ωριαίες τιμές). Το τέλος της περιόδου παρατήρησης ήταν 36 ώρες.

Η ινσουλίνη glargine μεταβολίζεται σε 2 ενεργούς μεταβολίτες τον M1 και τον M2 (βλ. παράγραφο 5.2).

Δέσμευση με τους υποδοχείς της ινσουλίνης: Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η συγγένεια της ινσουλίνης glargine και των M1 και M2 μεταβολιτών της για τον ανθρώπινο υποδοχέα της ινσουλίνης είναι παρόμοια με εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης.

Δέσμευση με τον υποδοχέα IGF-1: Η συγγένεια της ινσουλίνης glargine για τον ανθρώπινο υποδοχέα IGF-1 είναι περίπου 5 έως 8 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης (αλλά περίπου 70 έως 80 φορές χαμηλότερη από εκείνη του IGF-1), ενώ οι M1 και M2 συνδέονται στον υποδοχέα IGF-1 με ελαφρώς χαμηλότερη συγγένεια σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη.

Η συνολική θεραπευτική συγκέντρωση της ινσουλίνης (ινσουλίνη glargine και οι μεταβολίτες της) που εντοπίζεται στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με εκείνη που θα απαιτείτο για το ήμισυ της μέγιστης κατάληψης του υποδοχέα IGF-1 και την επακόλουθη ενεργοποίηση της μιτογόνου-παραγωγικής διαδικασίας που αρχίζει από τον υποδοχέα IGF-1. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του ενδογενούς IGF-1 ενδέχεται να ενεργοποιήσουν τη μιτογόνο-παραγωγική διαδικασία· ωστόσο, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις που απαντώνται στην ινσουλinoθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Toujeo, είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις φαρμακευτικές συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την ενεργοποίηση της οδού IGF-1.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη ινσουλίνη glargine και η ανθρώπινη ινσουλίνη καταδείχθηκαν ισοδύναμες όταν χορηγήθηκαν στις ίδιες δόσεις.

Όπως με όλες τις ινσουλίνες, ο χρόνος δράσης της ινσουλίνης glargine ενδέχεται να επηρεαστεί από τη σωματική δραστηριότητα και άλλες μεταβλητές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συνολική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενου Toujeo (ινσουλίνη glargine 300 μονάδες/ml) ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο συγκρίθηκαν με εκείνες της εφάπαξ ημερησίως χορηγούμενης ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml σε ανοικτές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων διάρκειας έως και 26 εβδομάδων, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 546 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.474 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Πίνακας 1 και 2).

Τα αποτελέσματα από όλες τις κλινικές δοκιμές με Toujeo έδειξαν ότι οι μειώσεις της HbA1c από την έναρξη της μελέτης έως το τέλος της μελέτης ήταν μη κατώτερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Οι μειώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα στο τέλος της δοκιμής με Toujeo ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν για την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml

με μία πιο σταδιακή μείωση κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης με Τουजेο. Ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν παρόμοιος κατά την εφάπαξ ημερησίως χορήγηση του Τουजेο το πρωί ή το βράδυ. Η βελτίωση της HbA1C δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την εθνικότητα, την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη), την τιμή της HbA1c κατά την αρχική μέτρηση (<8% ή ≥8%) ή τον αρχικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Στο τέλος αυτών των δοκιμών θεραπευτικής αντιμετώπισης-επίτευξης του στόχου («treat-to-target»), ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών και της συγχορηγούμενης θεραπείας, μια υψηλότερη δόση κατά 10-18% παρατηρήθηκε στην ομάδα του Τουजेο σε σχέση με την ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου (Πίνακας 1 και 2).

Τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συνδυασμό είτε με αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν που δεν περιέχει ινσουλίνη είτε με γευματική ινσουλίνη έδειξαν ότι η επίπτωση επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας (σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και νυκτερινή) ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το Τουजेο σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml. Η ανωτερότητα του Τουजेο σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml ως προς τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιβεβαιωμένης νυκτερινής υπογλυκαιμίας καταδείχθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με αντι-υπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη (18% μείωση κινδύνου) ή με γευματική ινσουλίνη (21% μείωση κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 9 έως το τέλος της περιόδου της μελέτης.

Συνολικά, αυτές οι επιδράσεις στον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν σε σταθερή βάση ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη) σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουजेο σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η επίπτωση υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουजेο σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (Πίνακας 3).

Πίνακας 1: Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

26 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής		
	Toujeo	IGlar
Θεραπευτική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης	
Αριθμός ατόμων που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά (mITT ^a)	273	273
HbA1c		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	8,13	8,12
Προσαρμοσμένη Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	-0,40	-0,44
Προσαρμοσμένη Μέση διαφορά ^b	0,04 [-0,098 έως 0,185]	
Δόση βασικής ινσουλίνης ^c (U/kg)		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	0,32	0,32
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,15	0,09
Σωματικό βάρος ^d (kg)		
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	81,89	81,80
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,46	1,02

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml

a mITT: Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

b Διαφορά θεραπείας: Toujeo– ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml, [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης]

c Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως το Μήνα 6 (παρατηρούμενη περίπτωση)

d Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως την Τελευταία κύρια 6μηνη τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής

Πίνακας 2: Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

26 εβδομάδες θεραπείας						
	Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ινσουλίνη	
Θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης+/- μεταφορμίνη		Αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Αριθμός ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Προσαρμοσμένη μέση διαφορά ^b	-0,03 [-0,144 έως 0,083]		-0,03 [-0,168 έως 0,099]		0,04 [-0,090 έως 0,174]	
Δόση βασικής ινσουλίνης ^c (U/kg)						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Σωματικό βάρος ^d (kg)						
Μέση τιμή αρχικής μέτρησης	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml

^a mITT: Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

^b Διαφορά θεραπείας: Toujeo– ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml, [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης]

^c Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως το Μήνα 6 (παρατηρούμενη περίπτωση)

^d Μεταβολή από την αρχική μέτρηση έως την Τελευταία κύρια 6μηνη τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής

Πίνακας 3 Περίληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων της κλινικής μελέτης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2

Διαβητικός πληθυσμός	Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο παρελθόν με βασική ινσουλίνη		Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ινσουλίνη ή σε βασική ινσουλίνη	
	Τουγεο	IGlar	Τουγεο	IGlar	Τουγεο	IGlar
Θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με	Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης		Ανάλογο γευματικής ινσουλίνης+/-μετφορμίνη		Αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν περιέχουν ινσουλίνη	
Επίπτωση (%) σοβαρής^a υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Ολόκληρη η περίοδος της μελέτης ^d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39· 1,23]		RR: 0,87 [0,48· 1,55]		RR: 0,82 [0,33· 2,00]	
Επίπτωση (%) επιβεβαιωμένης^b υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Ολόκληρη η περίοδος της μελέτης	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]	
Επίπτωση (%) επιβεβαιωμένης νυκτερινής^c υπογλυκαιμίας (n/Συνολικός N)						
Από την εβδομάδα 9 μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης	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: Ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml

^a Σοβαρή υπογλυκαιμία: Οποιοδήποτε επεισόδιο που απαιτήσει βοήθεια από άλλο άτομο για την ενεργή χορήγηση υδατανθράκων, γλυκαγόνης ή άλλων ενεργειών αποκατάστασης.

^b Επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία: Οποιαδήποτε σοβαρή υπογλυκαιμία και/ή υπογλυκαιμία που έχει επιβεβαιωθεί με τιμή γλυκόζης πλάσματος $\leq 3,9$ mmol/l.

^c Νυκτερινή υπογλυκαιμία: Επεισόδιο το οποίο εμφανίστηκε μεταξύ των ωρών 00:00 και 05:59

^d Περίοδος θεραπευτικής αγωγής διάρκειας 6 μηνών

*RR: εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης]

Ευελιξία ως προς την ώρα χορήγησης της δόσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Τουγεο με σταθερό ή ευέλικτο χρόνο χορήγησης των δόσεων αξιολογήθηκαν επίσης σε 2 τυχαιοποιημένες, ανοικτές κλινικές μελέτες για 3 μήνες. Ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (n=194) έλαβαν Τουγεο χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως το απόγευμα, είτε κατά την ίδια ώρα της ημέρας (σταθερός χρόνος χορήγησης) ή εντός 3 ωρών πριν ή μετά τη συνήθη ώρα χορήγησης (ευέλικτος χρόνος χορήγησης δόσης). Η χορήγηση ακολουθώντας ένα ευέλικτο δοσολογικό ωράριο δεν είχε καμία επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Αντισώματα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σύγκρισης του Τουγεο και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml δεν έδειξαν καμία διαφορά ως προς την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή τη δόση της βασικής ινσουλίνης μεταξύ του Τουγεο και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml.

Σωματικό βάρος

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με Τουγεο παρατηρήθηκε μέση μεταβολή του σωματικού βάρους μικρότερη από 1 kg στο τέλος της εξάμηνης περιόδου (βλ. Πίνακα 1 και 2).

Αποτελέσματα από μία μελέτη σχετικά με την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Οι επιδράσεις της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml (εφάπαξ ημερησίως) στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτή, ελεγχόμενη με NPH μελέτη (η NPH χορηγείτο δις ημερησίως) διάρκειας 5 ετών, σε 1.024 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στην οποία διερευνήθηκε η εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας σε 3 ή περισσότερα βήματα με την κλίμακα της Μελέτης Πρώιμης Αντιμετώπισης της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (ETDRS) μέσω φωτογράφισης του βυθού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά τη σύγκριση της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml και της ινσουλίνης NPH.

Μελέτη εκβάσεων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Η μελέτη ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παραγοντικού σχεδιασμού 2x2 μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 12.537 συμμετέχοντες με υψηλό καρδιαγγειακό (KA) κίνδυνο και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) (12% των συμμετεχόντων) ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (που αντιμετωπίστηκαν με ≤ 1 από στόματος χορηγούμενο αντιδιαβητικό παράγοντα) (88% των συμμετεχόντων). Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml (n=6.264), που τιτλοποιήθηκε για την επίτευξη FPG ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), ή καθιερωμένη φροντίδα (n=6.273).

Το πρώτο συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση θανάτου KA αιτιολογίας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM), ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η δεύτερη συν-πρωτεύουσα έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε από τα πρώτα συν-πρωτεύοντα συμβάματα, ή μέχρι τη διαδικασία επαναγγείωσης (στεφανιαίων, καρωτιδίων ή περιφερικών), ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας και μία σύνθετη μικροαγγειακή έκβαση.

Η ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml δεν μετέβαλε το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης KA νόσου και θνητότητας KA αιτιολογίας σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της ινσουλίνης glargine και της καθιερωμένης φροντίδας ως προς τις δύο συν-πρωτεύουσες εκβάσεις· για το οποιοδήποτε σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιλαμβάνει αυτές τις εκβάσεις· για τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας· ή τη σύνθετη μικροαγγειακή έκβαση.

Η μέση δόση της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml κατά το τέλος της μελέτης ήταν 0,42 U/kg. Κατά την αρχική μέτρηση, οι συμμετέχοντες είχαν διάμεση τιμή HbA1c 6,4% και οι διάμεσες τιμές της HbA1c κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής κυμαίνονταν από 5,9 έως 6,4% στην ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 6,2% έως 6,6% στην ομάδα που έλαβε την καθιερωμένη φροντίδα καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Τα ποσοστά σοβαρής υπογλυκαιμίας (συμμετέχοντες που επηρεάστηκαν ανά 100 συμμετέχοντες-έτη έκθεσης) ήταν 1,05 για την ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 0,30 για την ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα ενώ τα ποσοστά επιβεβαιωμένης μη σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 7,71 για την ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και 2,44 για την ομάδα που

έλαβε καθιερωμένη φροντίδα. Κατά την πορεία αυτής της μελέτης διάρκειας 6 ετών, το 42% των ατόμων που ήταν στην ομάδα της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/ml δεν εμφάνισαν οποιαδήποτε υπογλυκαιμία.

Κατά την τελευταία επίσκεψη κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του σωματικού βάρους από την αρχική μέτρηση κατά 1,4 kg στην ομάδα που έλαβε ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml και μία μέση μείωση 0,8 kg στην ομάδα που έλαβε καθιερωμένη φροντίδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Τουγεο μελετήθηκαν σε μία 1:1 τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη ανοιχτή μελέτη σε παιδιά και εφήβους με διαβήτη τύπου 1 για ένα διάστημα 26 εβδομάδων (n=463). Οι ασθενείς στο σκέλος του Τουγεο περιλάμβαναν 73 παιδιά ηλικίας < 12 ετών και 160 παιδιά ηλικίας ≥ 12 ετών. Η χορήγηση του Τουγεο μία φορά ημερησίως έδειξε παρόμοια μείωση στην HbA1c και στην FPG από την επίσκεψη έναρξης μέχρι την εβδομάδα 26 σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/mL.

Η ανάλυση απόκρισης στη δόση έδειξε ότι σε συνέχεια της αρχικής φάσης τιτλοποίησης, οι δόσεις που προσαρμόζονται βάσει του σωματικού βάρους στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι υψηλότερες σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς σε σταθερή κατάσταση.

Συνολικά η εμφάνιση υπογλυκαιμίας στους ασθενείς σε οποιαδήποτε κατηγορία ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας, με 97.9% των ασθενών στην ομάδα του Τουγεο και 98.2% των ασθενών στην ομάδα της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/mL με αναφορά τουλάχιστον ενός συμβάντος. Παρόμοια η νυχτερινή υπογλυκαιμία ήταν συγκρίσιμη στις ομάδες του Τουγεο και της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/mL. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς στην ομάδα του Τουγεο σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/mL, 6% και 8.8% αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών με επεισόδια υπεργλυκαιμίας και κέτωση ήταν χαμηλότερο για το Τουγεο έναντι της ινσουλίνης glargine 100 μονάδες/mL, 6.4% και 11.8% αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν θέματα ασφάλειας με το Τουγεο ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες και ως προς τις καθιερωμένες παραμέτρους ασφάλειας. Η ανάπτυξη των αντισωμάτων ήταν αραιή και δεν είχε καμία κλινική επίπτωση. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τους παιδιατρικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν αναλυθεί από δεδομένα για έφηβους και ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και για ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χρήση του Τουγεο σε παιδιατρικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Σε υγιή άτομα και διαβητικούς ασθενείς, οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης στον ορό επέδειξαν μία βραδύτερη και πιο παρατεταμένη απορρόφηση, γεγονός που οδηγεί σε ένα πιο επίπεδο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου μετά από υποδόρια ένεση του Τουγεο σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml.

Τα προφίλ φαρμακοκινητικής ήταν σε συμφωνία με τη φαρμακοδυναμική δράση του Τουγεο.

Επίπεδο σταθερής κατάστασης εντός του θεραπευτικού εύρους επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες ημερήσιας χορήγησης του Τουγεο.

Μετά από υποδόρια ένεση του Τουγεο, η διακύμανση στον ίδιο ασθενή, που ορίζεται ως ο συντελεστής μεταβλητότητας της έκθεσης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια 24 ωρών, ήταν χαμηλή σε σταθερή κατάσταση (17,4%).

Βιομετασχηματισμός

Μετά από υποδόρια ένεση ινσουλίνης glargine, η ινσουλίνη glargine μεταβολίζεται ταχέως στο καρβοξυλικό άκρο της β-αλυσίδας με σχηματισμό των δύο ενεργών μεταβολιτών M1 (21A-Gly-insulin) και M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). Στο πλάσμα, η κύρια κυκλοφορούσα ουσία είναι ο μεταβολίτης M1. Η έκθεση στον M1 αυξάνει με τη χορηγούμενη δόση της ινσουλίνης glargine. Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά ευρήματα δείχνουν ότι η δράση της υποδόριας ένεσης με ινσουλίνη glargine βασίζεται κυρίως στην έκθεση στον M1. Η ινσουλίνη glargine και ο μεταβολίτης M2 δεν ήταν ανιχνεύσιμα στη συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων, και όταν ήταν ανιχνεύσιμα η συγκέντρωσή τους ήταν ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση και το σκεύασμα της ινσουλίνης glargine.

Αποβολή

Όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ινσουλίνης glargine και της ανθρώπινης ινσουλίνης ήταν συγκρίσιμος.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια χορήγηση του Τουτζεο καθορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του Τουτζεο μετά από υποδόρια ένεση είναι 18-19 ώρες ανεξαρτήτως της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση για το Τουτζεο με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα του κύριου μεταβολίτη του M1 χρησιμοποιώντας δεδομένα από 75 παιδιατρικούς ασθενείς (από 6 έως < των 18 ετών) με διαβήτη τύπου 1. Το σωματικό βάρος επηρεάζει την κάθαρση του Τουτζεο με μη γραμμικό τρόπο. Κατά συνέπεια η έκθεση (AUC) στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς όταν έλαβαν την ίδια δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ψευδάργυρος χλωριούχος
Μετακρεσόλη
Γλυκερόλη
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Το Τουτζεο δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να αραιώνεται με οποιαδήποτε άλλη ινσουλίνη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ανάμειξη ή η αραιώση του Τουτζεο μεταβάλλει το προφίλ χρόνου/δράσης του και η ανάμειξη προκαλεί το σχηματισμό ιζήματος.

6.3 Διάρκεια ζωής

Τουτζεο SoloStar
30 μήνες.

Τουjeo DoubleStar
36 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την πρώτη χρήση της συσκευής τύπου πέννας:

Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μία μέγιστη περίοδο 6 εβδομάδων σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C και μακριά από την απευθείας έκθεση σε ζέστη ή την απευθείας έκθεση στο φως. Οι συσκευές τύπου πέννας που χρησιμοποιούνται δεν πρέπει να φυλάσσονται στο ψυγείο. Το καπάκι της συσκευής τύπου πέννας πρέπει να τοποθετείται και πάλι στην πένα μετά από κάθε ένεση για να προστατεύεται από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πριν από την πρώτη χρήση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε και μην τοποθετείτε δίπλα στα τοιχώματα του καταψύκτη ή δίπλα σε παγοκύστη.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την πρώτη χρήση ή κατά τη μεταφορά ως εφεδρική

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευή τύπου πέννας SoloStar:

Φυσίγγιο (άχρωμο γυαλί τύπου 1) με γκρι έμβολο (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και στεγανοποιημένο πώμα (αλουμινίου) με πώμα (φύλλο ισοπρενίου και ελαστικού βρωμοβουτυλίου). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο σε μία συσκευή χορήγησης ένεσης τύπου πέννας μίας χρήσης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1,5 ml διαλύματος.

Διατίθενται συσκευασίες των 1, 3, 5 και 10 συσκευών τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

Συσκευή τύπου πέννας DoubleStar:

Φυσίγγιο (άχρωμο γυαλί τύπου 1) με μαύρο έμβολο (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και στεγανοποιημένο πώμα (αλουμινίου) με πώμα (φύλλο ισοπρενίου και ελαστικού βρωμοβουτυλίου). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο σε μία συσκευή χορήγησης της ένεσης τύπου πέννας, μίας χρήσης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 3 ml διαλύματος.

Διατίθενται συσκευασίες των 1, 3, 6 (2 συσκευασίες των 3), 9 (3 συσκευασίες των 3) και 10 συσκευών τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από την πρώτη χρήση, η συσκευή τύπου πέννας πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη χρήση.

Πριν από τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Τουjeo SoloStar ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Τουjeo DoubleStar, πρέπει να διαβάζονται προσεκτικά οι Οδηγίες Χρήσης που περιλαμβάνονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας Τουjeo πρέπει να χρησιμοποιούνται όπως συνιστάται σε αυτές τις οδηγίες χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2). Συμβουλευέτε τους ασθενείς να πραγματοποιούν τη δοκιμή ασφαλείας όπως περιγράφεται στο Βήμα 3 των Οδηγιών Χρήσης. Εάν δεν το κάνουν αυτό μπορεί να μην αποδοθεί η πλήρης δόση. Εάν συμβεί

κάτι τέτοιο οι ασθενείς θα πρέπει να αυξήσουν τη συχνότητα ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα τους και μπορεί να χρειαστεί να λάβουν επιπρόσθετη ινσουλίνη.

Το φυσίγγιο πρέπει να επιθεωρείται πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο, χωρίς ορατά στερεά σωματίδια και εάν έχει πυκνότητα όμοια με εκείνη του ύδατος. Επειδή το Τουγεο είναι διάλυμα, δεν χρειάζεται ανάδευση πριν από τη χρήση.

Πριν από κάθε ένεση πρέπει να ελέγχεται πάντοτε η ετικέτα της ινσουλίνης προς αποφυγή σφαλμάτων κατά τη φαρμακευτική αγωγή μεταξύ του Τουγεο και άλλων ινσουλινών. Η περιεκτικότητα «300» επισημαίνεται με μελί-χρυσά γράμματα στην ετικέτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι ο μετρητής δόσης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας Τουγεο SoloStar ή Τουγεο DoubleStar δείχνει τον αριθμό των μονάδων του Τουγεο που πρέπει να ενεθούν. Δεν απαιτείται εκ νέου υπολογισμός της δόσης.

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Τουγεο SoloStar περιέχει 450 μονάδες Τουγεο. Αποδίδει δόσεις 1-80 μονάδων ανά ένεση σε βήματα της 1 μονάδας.
- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Τουγεο DoubleStar περιέχει 900 μονάδες Τουγεο. Αποδίδει 2-160 μονάδες ανά ένεση σε βήματα των 2 μονάδων.
- Για τη μείωση πιθανής υποδοσολογίας, το Τουγεο DoubleStar συνιστάται σε ασθενείς που χρειάζονται τουλάχιστον 20 μονάδες ημερησίως.
- Εάν δεν πραγματοποιηθούν δοκιμές ασφαλείας πριν την πρώτη χρήση μιας καινούριας πένας, μπορεί να συμβεί υποδοσολογία ινσουλίνης.

Μια σύριγγα δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για την αφαίρεση του Τουγεο από το φυσίγγιο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας ή διαφορετικά μπορεί να προκύψει σοβαρή υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 και 4.9).

Πριν από κάθε ένεση θα πρέπει να προσαρτάται μια καινούρια αποστειρωμένη βελόνα. Οι βελόνες πρέπει να απορρίπτονται αμέσως μετά τη χρήση. Οι βελόνες δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης των βελονών, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει υποδοσολογία ή υπερδοσολογία. Χρησιμοποιώντας μια νέα αποστειρωμένη βελόνα για την κάθε ένεση, επίσης, μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και λοίμωξης. Στην περίπτωση αποφραγμένης βελόνας, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στο Βήμα 3 των Οδηγιών Χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Οι χρησιμοποιημένες βελόνες πρέπει να απορρίπτονται σε περιέκτη με προστασία από διάτρηση ή να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οι άδειες συσκευές τύπου πένας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούνται εκ νέου και θα πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα.

Για την πρόληψη πιθανής μετάδοσης νόσου, η συσκευή τύπου πένας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για περισσότερα από ένα άτομο, ακόμα και αν η βελόνα αλλάζεται (βλ. παράγραφο 4.2).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/133/033
EU/1/00/133/034
EU/1/00/133/035
EU/1/00/133/036
EU/1/00/133/037
EU/1/00/133/038
EU/1/00/133/039
EU/1/00/133/040
EU/1/00/133/041

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Φεβρουαρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22/11/2023

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>