BULA DO PROFISSIONAL

TOUJEO®

insulina glargina

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável 300 U/mL: embalagem com 1 caneta descartável preenchida (SOLOSTAR®) contendo 1,5 mL de solução injetável.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

TOUJEO 300 U/mL:

Cada mL contém 10,91 mg de insulina glargina equivalente a 300 UI de insulina humana.

Excipientes: metacresol, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de zinco e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

TOUJEO 300 U/mL é indicado para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 e 2 em pacientes a partir de 6 anos de idade que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

A eficácia e a segurança geral de TOUJEO 300 U/mL uma vez ao dia no controle glicêmico foi comparada com a de insulina glargina 100 U/mL uma vez ao dia em estudos paralelos, abertos, randomizados, de controle ativo de até 26 semanas de duração, incluindo 546 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (Tabela 1) e 2.474 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Tabela 2).

Os resultados de todos os estudos clínicos com TOUJEO 300 U/mL indicaram que as reduções de HbA1c do basal até o final do estudo foram não-inferiores às de insulina glargina 100 U/mL.

A proporção de pacientes que atingiram o valor alvo de HbA1c (abaixo de 7%) foi semelhante em ambos os grupos de tratamento.

As reduções de glicose plasmática ao final do estudo com TOUJEO 300 U/mL foram semelhantes às de insulina glargina 100 U/mL com uma redução mais gradual durante o período de titulação com TOUJEO 300 U/mL.

O controle glicêmico foi semelhante quando TOUJEO 300 U/mL foi administrado uma vez ao dia, pela manhã ou à noite.

O horário de administração flexível (dentro de 3 horas antes ou após o horário de administração usual do paciente) não afetou o controle da glicemia.

Observou-se alteração na média de peso corporal de menos de 1 kg ao final do período de 6 meses nos pacientes tratados com TOUJEO 300 U/mL.

Melhora da HbA1C não foi afetada por sexo, etnia, idade, duração do diabetes (<10 anos e ≥10 anos), valor da HbA1c no basal (< 8% ou ≥8%) ou índice de massa corporal (IMC) basal.

Diabetes tipo 1 – em adulto (vide Tabela 1 - Resumo dos Principais Desfechos Terapêuticos do Estudo Clínico em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1)

Em um estudo aberto e controlado (EDITION 4), os pacientes com diabetes tipo 1 (n= 546) foram randomizados para tratamento basal-bolus com TOUJEO 300 U/mL ou insulina glargina 100 U/mL e foram tratados por 26 semanas. TOUJEO 300 U/mL e insulina glargina 100 U/mL foram administrados uma vez ao dia pela manhã (período de tempo coberto desde antes do café da manhã até antes do almoço) ou à noite (período de tempo definido como antes da refeição noturna até antes de se deitar). A insulina análoga de ação rápida foi administrada antes de cada refeição.

TOUJEO 300 U/mL apresentou redução de HbA1c similar à de insulina glargina 100 U/mL.

Diferenças de horário de administração de TOUJEO 300 U/mL (manhã ou noite) não tiveram efeito sobre a HbA1c (data on file, SANOFI).[1]

Tabela 1 - Resumo dos Principais Desfechos Terapêuticos do Estudo Clínico em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1

Estudo A	**TOUJEO 300 U/mL**	insulina glargina **100 U/mL**
Duração do tratamento	26 semanas	
Tratamento em combinação com	Insulina análoga de ação rápida	
Número de indivíduos tratados (mITT[a])	273	273
HbA1c		
Média basal	8,13	8,12
Alteração Média Ajustada em relação ao basal	-0,40	-0,44
Diferença Média Ajustada[b]	0,04	
[Intervalo de Confiança 95%]	[-0,098 a 0,185]	
GJ[c] mg/dL		
Média basal	185,86	199,27
Alteração Média Ajustada em relação ao basal	-17,09	-20,54
Diferença Média Ajustada[b]	3,45	
[Intervalo de Confiança 95%]	[-9,657 a 16,558]	
Dose de Insulina Basal (U/kg)		
Média basal	0,32	0,32
Alteração Média Ajustada em relação ao basal	0,15	0,09
Dose total de insulina Basal[d] (U/kg)		
Média basal	0,64	0,64
Alteração Média Ajustada em relação ao basal	0,19	0,10
Peso corporal[e] (kg)		
Média basal	81,89	81,80
Alteração Média Ajustada em relação ao basal	0,46	1,02

a mITT: Intenção de tratamento modificada

b Diferença de Tratamento: TOUJEO 300 U/mL – insulina glargina 100 U/mL

c GJ: Glicemia de jejum

d Alteração do basal até o Mês 6 (caso observado)

e Alteração do basal até o último valor principal durante o tratamento de 6 meses

Diabetes tipo 2 – em adultos (vide Tabela 2)

Estudos de insulina glargina 100 U/mL em combinação com insulina prandial +/- antidiabéticos orais, como terapia subjacente (Tabela 2)

Em um estudo controlado, aberto de 26 semanas de duração (Estudo B, n= 804), adultos com diabetes tipo 2 foram randomizados para tratamento uma vez ao dia, à noite, com TOUJEO 300 U/mL ou insulina glargina 100 U/mL. Também foram administrados análogos de insulina de curta ação no prandial com ou sem metformina. TOUJEO 300 U/mL foi associado a uma redução de HbA1c semelhante à de insulina glargina 100 U/mL (EDITION 2 e 3).

Estudos de TOUJEO 300 U/mL em combinação com hipoglicemiantes não-insulínicos, como terapia subjacente (Tabela 2)

Em dois estudos abertos e controlados (n= 1.670), adultos com diabetes mellitus tipo 2 foram randomizados para TOUJEO 300 U/mL ou insulina glargina 100 U/mL uma vez ao dia durante 26 semanas como parte de um regime de terapia de combinação com agentes hipoglicemiantes não-insulínicos. No momento da randomização, 808 pacientes foram tratados com insulina basal por mais de 6 meses (Estudo C) e 862 pacientes nunca haviam sido expostos à insulina (Estudo D).

TOUJEO 300 U/mL foi associado a uma redução de HbA1c semelhante à de insulina glargina 100 U/mL. (EDITION 2 e 3)

Tabela 2 - Resumo dos Principais Resultados de Eficácia do Estudo Clínico em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2

	Estudo B[2]		**Estudo C[3]**		**Estudo D[4]**	
Duração do tratamento	26 semanas		26 semanas		26 semanas	
Tratamento em combinação com	**Análogo de insulina prandial +/- metformina**		**Agentes hipoglicemiantes não insulínicos**			
	TOUJEO 300U/mL	**insulina glargina 100 U/mL**	**TOUJEO 300 U/mL**	**insulina glargina 100 U/mL**	**TOUJEO 300 U/mL**	**insulina glargina 100 U/mL**
Número de indivíduos tratados (mITT[a])	404	400	403	405	432	430
HbA1c [2,3]						
Média basal	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Alteração média ajustada em relação ao basal	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferença Média Ajustada[b]	-0,03		-0,03		0,04	
[Intervalo de Confiança 95%]	[-0,144 a 0,083]		[-0,168 a 0,099]		[-0,090 a 0,174]	
GJc (mg/dL)[2,3]						
Média basal	157,44	160,34	148,70	142,38	178,89	184,00
Alteração média ajustada em relação ao basal	-29,40	-30,24	- 18,52	-21,57	-61,51	-68,50

Diferença Média Ajustada[b]	0,84		3.05		6.99	
[Intervalo de Confiança 95%]	[-5,276 a 6,947]		[-3.249 a 9.349]		[1.800 a 12.178]	
Dose basal de insulina [d] (U/kg) [2,3,4]						
Média basal	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Alteração média ajustada em relação ao basal	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Dose total de insulina[d] (U/kg) [4]						
Média basal	1,19	1,19	-	-	-	-
Alteração média ajustada em relação ao basal	0,35	0,27	-	-	-	-
Peso corporal[e](kg) [2,3,4]						
Média basal	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Alteração média ajustada em relação ao basal	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

a População m-ITT: População de intenção de tratamento modificada
b Diferença de Tratamento: TOUJEO 300 U/mL – insulina glargina 100 U/mL
c Glicemia de jejum
d Alteração do basal até o Mês 6 (caso observado)
e Alteração do basal até o último valor principal durante o tratamento de 6 meses

O efeito sobre o risco de hipoglicemia de TOUJEO 300 U/mL foi comparado com o de insulina glargina 100 U/mL nos estudos clínicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2 (Tabela 3) (EDITION 1, 2, 3 e 4).

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, os resultados dos estudos clínicos demonstraram que a incidência de hipoglicemia severa e/ou confirmada de hipoglicemia sintomática documentada foi menor em pacientes tratados com TOUJEO 300 U/mL em comparação com pacientes tratados com insulina glargina 100 U/mL.

A superioridade de TOUJEO 300 U/mL em relação ao insulina glargina 100 U/mL, na redução do risco de hipoglicemia noturna severa e/ou confirmada foi demonstrada em pacientes previamente tratados com agentes hipoglicemiantes orais (23% de redução de risco) ou com insulina nas refeições (21% de redução de risco) durante o período da Semana 9 até o final do período de estudo em comparação com insulina glargina 100 U/mL.

Em pacientes tratados previamente com insulina, bem como em pacientes que nunca receberam insulina foi observada uma redução de risco hipoglicêmico e a redução foi maior durante as primeiras 8 semanas de tratamento (período de iniciação).

No geral, esses efeitos sobre o risco de hipoglicemia foram consistentemente observados independentemente da idade, sexo, raça, índice de massa corporal (IMC) e duração do diabetes (<10 anos e ≥10 anos) em pacientes tratados com TOUJEO 300 U/mL em comparação com pacientes tratados com insulina glargina 100 U/mL·

Em pacientes com diabetes tipo 1, a incidência de hipoglicemia foi similar em pacientes tratados com TOUJEO 300 U/mL em comparação com pacientes tratados com insulina glargina 100 U/mL. No entanto, a incidência de hipoglicemia noturna foi menor em pacientes tratados com TOUJEO 300 U/mL para todas as categorias da hipoglicemia durante o período de iniciação em comparação com os pacientes tratados com insulina glargina 100 U/mL.

Tabela 3 - Resumo dos episódios hipoglicêmicos do estudo clínico em pacientes com diabetes mellitus tipos 1 e 2.

População de diabéticos	**Diabetes mellitus tipo I Previamente com insulina basal**		**Diabetes mellitus tipo 2 Previamente com insulina basal**		**Diabetes mellitus tipo II Previamente com insulina basal ou nunca haviam recebido insulina**	
Tratamento em combinação com	Análogo de insulina prandial + /- agentes hipoglicemiantes orais		Análogo de insulina na refeição +/- metformina		Agentes hipoglicemiantes não insulínicos	
	TOUJEO 300 U/mL	insulina glargina 100 U/mL	TOUJEO 300 U/mL	Insulina glargina 100 U/mL	TOUJEO 300 U/mL	insulina glargina 100 U/mL
Incidência (%) de hipoglicemia[a] grave (n/N Total)						
Período total do estudo[e]	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]	
Pacientes ≥65	0 (0/29)	11,3 (3/26)	6,3 (8/127)	8,4 (10/119	1,0 (2/200)	1,9 (4/213)
	Não estimado		RR: 0,74 [0,30, 1,80]		RR: 0,64 [0,16, 2,54]	
Período de iniciação	3,3 (9/274)	5,1 (14/275)	1,5 (6/404)	2,7 (11/402	0,2 (2/838)	0,5 (4/844)
	RR: 0,65 [0,29, 1,45]		RR: 0,54 [0,20, 1,45]		RR: 0,60 [0,15, 2,52]	
Incidência (%) de hipoglicemia[a] grave e/ou confirmada (n/N Total)						
Período total do estudo	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/8
	RR: 1,00 [0,95; 1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
Pacientes ≥65	86,2 (25/29)	92,3 (24/26)	82,7 (105/127)	88,2 (105/11	64,5 (129/200)	71,4 (152/21
	RR: 0,91 [0,74; 1,13]		RR: 0,94 [0,85; 1,05]		RR: 0,92 [0,80; 1,04]	
Período de iniciação	88,3 (242/274)	90,2 (248/275)	64,4 (260/404)	75,1 (302/40	35,2 (295/838)	44,1 (372/84
	RR: 0,98 [0,92; 1,04]		RR: 0,86 [0,78; 0,94]		RR: 0,80 [0,71; 0,90]	
Incidência (%) de hipoglicemia noturna[d] grave e/ou confirmada (n/N Total)						
Período total do estudo	68,6 (188/274)	70,2 (193/275)	44,6 (180/404)	57,5 (231/40	22,9 (192/838)	31,4 (265/84
	RR: 0,98 [0,88; 1,09]		RR: 0,78 [0,68; 0,89]		RR: 0,73 [0,62; 0,85]	

Pacientes ≥65	62,1 (18/29)	61,5 (16/26)	43,3 (55/127)	63,9 (76/119	24,5 (49/200)	34,3 (73/213
	RR: 0,99 [0,61; 1,61]		RR: 0,68 [0,53; 0,86]		RR: 0,72 [0,53; 0,98]	
Período de iniciação	46,7 (128/274)	57,1 (157/275)	26,2 (106/404)	33,3 (134/40	10,1 (85/838)	17,1 (144/84
	RR: 0,82 [0,70; 0,96]		RR: 0,79 [0,64; 0,98]		RR: 0,59 [0,46; 0,76]	
Incidência (%) de hipoglicemia[c] sintomática documentada (n/N Total)						
Período total do estudo	85,0 (233/274)	83,6 (230/275)	70,0 (283/404)	77,9 (313/40	39,7 (333/838)	46,2 (390/84
	RR: 1,02 [0,95; 1,09]		RR: 0,90 [0,83; 0,98]		RR: 0,86 [0,77; 0,96]	
Período de iniciação	78,1 (214/274)	77,1 (212/275)	49,5 (200/404)	61,7 (248/40	21,2 (178/838)	28,3 (239/84
	RR: 1,01 [0,93; 1,11]		RR: 0,80 [0,71; 0,91]		RR: 0,75 [0,64; 0,89]	

[a] Hipoglicemia grave: Episódio requerendo assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon, ou outras ações de reanimação.

[b] Qualquer hipoglicemia grave e/ou hipoglicemia confirmada por valor de glicemia ≤70 mg/dl (3,9 mmol/L).

[c] Qualquer evento durante o qual os sintomas típicos de hipoglicemia foram acompanhados por uma medida de concentração plasmática de glicose ≤70 mg/dl (3,9 mmol/L).

[d] Hipoglicemia noturna: Episódio que ocorreu entre às 00:00 e 05:59 horas

[e] período de tratamento de 6 meses

[*] Razão de risco estimada RR

Flexibilização no horário de administração (data on file SANOFI 5,6)

A segurança e a eficácia de TOUJEO 300 U/mL administrado com um horário fixo ou flexível de administração também foram avaliadas em 2 estudos clínicos randomizados, e abertos por um período de 3 meses. Pacientes com diabetes tipo 2 (n=194) receberam TOUJEO 300 U/mL uma vez ao dia, à noite, tanto no mesmo horário do dia (horário fixo de administração) como dentro de 3 horas antes ou após o horário habitual de administração (horário flexível de administração). O horário flexível de administração foi usado pelo menos 2 dias por semana. O intervalo de tempo entre as 2 injeções foi de no mínimo 18 e no máximo 30 horas.

Em ambos os estudos, a administração uma vez ao dia de TOUJEO 300 U/mL com horário fixo ou flexível de administração apresentou efeitos semelhantes sobre a HbA1c, GJ e SMPG média pré-injeção. Além disso, nenhuma diferença na incidência de hipoglicemia em qualquer horário do dia ou de hipoglicemia noturna foi observada quando TOUJEO 300 U/mL foi administrado com um horário fixo ou flexível de administração.

Tabela 4 - Horário de administração Flexível no Diabetes Tipo 2

Tratamento	TOUJEO 300 U/mL		TOUJEO 300 U/mL	
Tratamento em combinação com	**Análogo de insulina prandial + /- metformina [188 189 190 191]**		**Agente hipoglicemiante não-insulínico [192, 193,194, 195]**	
Horário de administração	**Fixo (a cada 24 horas)**	**Flexível (a cada 24 horas ± 3 horas)**	**Fixo (a cada 24 horas)**	**Flexível (a cada 24 horas ± 3 horas)**
Número de indivíduos tratados (população[a] mITT)	53	55	42	44
HbA_{1c} (%)				
Basal (média)	7,17	7,21	7,47	7,41

Alteração média ajustada em relação ao basal	0,15	0,21	-0,25	-0,12
Diferença média ajustada *	0,05		0,13	
[Intervalo de confiança 95%]	[-0,189 a 0,298]		[-0,152 a 0,415]	
GJ[b] (mg/dL)				
Basal (média)	120,95	132,11	128,43	127,54
Alteração média ajustada em relação ao basal	21,01	25,85	-4,47	-8,21
Diferença média ajustada*	4,85		- 3,74	
[Intervalo de confiança 95%]	[-10,622 a 20,304]		[-21,609 a14,132]	
SMPG Pré-injeção[c] (mg/dL)				
Basal (média)	153,31	154,95	189,68	179,78
Alteração média ajustada em relação ao basal	-8,14	-1,15	-23,97	-19,80
Diferença média ajustada*	6,99		4,17	
[Intervalo de confiança 95%]	[-4,338 a 18,309]		[-10,370 a 18,708]	
Incidência (%) de qualquer hipoglicemia[d] **(n/N Total)**				
A qualquer hora do dia	66,0 (33/53)	57,1 (32/56)	41,9 (18/43)	36,4 (16/44)
Hipoglicemia noturna	22,6 (12/53)	26,8 (15/56)	23,3 (10/43)	15,9 (7/44)

* Diferença de Tratamento: horário flexível versus fixo de administração de TOUJEO 300 U/mL
m-ITT: intenção de tratamento modificada

a GJ: Glicemia de jejum

b SMPG média pré-injeção: Glicemia auto monitorada foi a glicemia medida pelos pacientes dentro de 30 minutos antes da injeção de insulina basal.

c Número (%) de pacientes com pelo menos um episódio de hipoglicemia durante o período de estudo de 3 meses.

d Hipoglicemia noturna foi definida como a hipoglicemia que ocorreu entre 00:00 e 05:59 horas.

Anticorpos

Os resultados dos estudos comparando TOUJEO 300 U/mL com insulina glargina 100 U/mL não indicam nenhuma diferença em termos de desenvolvimento de anticorpos à insulina, na eficácia, segurança ou dose de insulina basal entre os pacientes tratados com TOUJEO 300 U/mL e os pacientes tratados com insulina glargina 100 U/mL (EDITION 1,2,3 e 4).

Estudo ORIGIN (Estudo 4032) [8]

O estudo ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention [Desfecho de Redução com Intervenção Inicial de Glargina]) foi um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, de desenho fatorial 2x2 conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum comprometida (GJC), tolerância à glicose diminuída (TGD) ou diabetes mellitus tipo 2 recém diagnosticada e evidência de doença CV. Os participantes foram randomizados para receber TOUJEO (insulina glargina 100 U/ml) (n= 6264), titulada para uma GJ de 95 mg/dL (5,3 mM) ou menos, ou Tratamento Padrão (n= 6273). No basal, os participantes tinham uma idade média de 63,5 anos, duração média do diabetes de 5,8 anos para aqueles com diabetes preexistente e média de HbA1c de 6,4%. A duração média do acompanhamento foi de aproximadamente 6,2 anos.

No final do estudo, 81% dos participantes randomizados para receber insulina glargina 100 U/mL ainda estavam em tratamento.

Os valores médios de HbA1c durante o tratamento variaram de 5,9 a 6,4% no grupo da insulina glargina 100 U/mL, e de 6,2% a 6,6% no grupo de Tratamento Padrão ao longo de toda a duração do acompanhamento. A média de GJ no grupo da insulina glargina 100 U/mL estava na meta (≤95 mg/dL) após a titulação da dose para a duração do estudo.

As taxas de hipoglicemia severas (participantes afetados por 100 participante-anos de exposição) foram de 1,05 para a insulina glargina e 0,30 para o grupo de Tratamento Padrão. Em geral, hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% dos participantes ao longo do curso deste estudo de 6 anos (aproximadamente 0,6% por participante/ano). A média da alteração de peso corporal do basal até a última visita durante o tratamento foi 2,2 kg maior no grupo da insulina glargina de 100 unidades/ml do que no grupo de Tratamento Padrão.

O desfecho primário deste estudo foi examinar o efeito da insulina glargina 100 U/mL em dois desfechos coprimários compostos de eficácia. O primeiro deles foi o tempo para a primeira ocorrência de morte CV, infarto do miocárdio não-fatal (IM), ou acidente vascular cerebral não fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer um dos primeiros eventos coprimários, ou procedimento de revascularização (cardíaca, carótida, ou periférica), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:

- mortalidade por todas as causas;
- desfecho microvascular composto;
- desenvolvimento de diabetes tipo 2 em participantes com TGD e/ou GJA no início do estudo.

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos coprimários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5 - ORIGIN: Tempo para Início de cada Desfecho Primário e Secundário

	Insulina glargina 100 U/mL n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	Insulina glargina 100 U/mL x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Razão de Risco (95% IC)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (IM) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (IM) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (097 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho coprimário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
IM (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminúria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

Tabela 6 - Taxa de incidência de Diabetes no final do estudo de Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG)

Tratamento (N)	Insulina glargina 100 U/mL (6264)	Tratamento padrão (6273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% IC)	0,72 (0,58 – 0,91)	

a TOTG no final do estudo foi realizado 3-4 semanas após descontinuação da insulina glargina 100 unidades/mL.

** Os participantes com pré-diabetes (GJG ou TGD) no basal, com base em um TOTG realizado em seguida.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer câncer ou novo câncer durante o estudo foi semelhante entre os dois grupos de tratamento com as respectivas razões de risco de 0,99 (0,88 e 1,11) e 0,96 (0,85 e 1,09).

A participação no ORIGIN por uma média de aproximadamente 6,2 anos mostrou que o tratamento com a insulina glargina 100 U/mL não alterou o risco de desfechos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparada à terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, o controle metabólico foi mantido em um nível mais baixo de glicemia, com uma redução na porcentagem de participantes que desenvolveram diabetes, a um custo de um aumento modesto de hipoglicemia e ganho de peso.

Retinopatia diabética

Os efeitos da TOUJEO (insulina glargina) na retinopatia diabética foram avaliados em um estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O desfecho primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da TOUJEO (insulina glargina) à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	TOUJEO (%)	NPH (%)	Diferença [a, b] (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = insulina glargina 100 U/mL - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

Populações especiais

Sexo, raça

Nos estudos clínicos controlados em adultos (n= 3.096, população de segurança), a análise dos subgrupos baseada no sexo e na raça não demonstrou qualquer diferença na eficácia e segurança entre TOUJEO 300 U/mL e insulina glargina 100 U/mL.

Pacientes idosos
Em estudos clínicos controlados, no total, 716 pacientes (23% da população da segurança) com diabetes tipo 1 e tipo 2 com idade ≥ 65 anos e 97 (3%) com idade ≥ 75 anos. Nenhuma diferença global na eficácia e na segurança foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens. Em pacientes idosos com diabetes, a dose inicial, incrementos de dose, e dose de manutenção devem ser conservadores para evitar reações hipoglicêmicas. Hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em idosos. Monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado e a dose de insulina deve ser ajustada individualmente.

Pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade
TOUJEO 300U/mL pode ser usado em pacientes pediátricos a partir dos 6 anos de idade. Quando se troca insulina basal por TOUJEO 300U/mL, a redução da dose de insulina basal e em bolus precisa ser considerada individualmente, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia.
A segurança e eficácia de TOUJEO 300 U/mL não foi estabelecida em pacientes pediátricos (menores de 6 anos).
A eficácia e segurança de TOUJEO 300U/mL foram estudadas num ensaio clínico aberto, randomizado, controlado 1: 1, em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 durante um período de 26 semanas (n = 463). Os pacientes no braço de TOUJEO 300U/mL incluíram 73 crianças com idade < 12 anos e 160 crianças com idade ≥12 anos. TOUJEO 300/mL administrado uma vez ao dia mostrou uma redução similar em HbA1c e FPG desde o início até a semana 26 em comparação com a insulina glargina 100 unidades/mL. Ver Tabela 7.
A análise dose-resposta mostrou que, após a fase de titulação inicial, as doses ajustadas ao peso corpóreo nos pacientes pediátricos são maiores do que nos pacientes adultos no estado de equilíbrio.
No geral, a incidência de hipoglicemia em pacientes de qualquer categoria foi semelhante em ambos os grupos de tratamento, com 97,9% dos pacientes no grupo TOUJEO 300/mL e 98,2% no grupo insulina glargina 100 unidades/mL relatando pelo menos um evento. Da mesma forma, a hipoglicemia noturna foi comparável nos grupos de tratamento com TOUJEO 300/mL e insulina glargina de 100 unidades/mL. A porcentagem de pacientes que reportaram hipoglicemia grave foi inferior nos pacientes do grupo TOUJEO 300/mL, em comparação com os pacientes no grupo da insulina glargina 100 unidades/mL, 6% e 8,8%, respectivamente. A percentagem de pacientes com episódios hiperglicêmicos com cetose foi inferior para TOUJEO 300/mL. versus insulina glargina 100 unidades/mL, 6,4% e 11,8%, respectivamente. Não foram identificados problemas de segurança com TOUJEO 300/mL em relação a eventos adversos e parâmetros de segurança padrão. O desenvolvimento de anticorpos foi esparso e não teve impacto clínico. Os dados de eficácia e segurança para pacientes pediátricos com diabetes mellitus tipo 2 foram extrapolados de dados para pacientes adolescentes e adultos com diabetes mellitus tipo 1 e pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados suportam o uso de TOUJEO 300/mL em pacientes pediátricos com diabetes mellitus tipo 2.

Tabela 7 - Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes Pediátricos na semana 26 (TOUJEO 300/mL mais insulina prandial versus LANTUS mais Insulina prandial)

	TOUJEO 300/mL mais insulina prandial [d]	**LANTUS mais Insulina prandial [d]**
Número de participantes (ITT[a])	233	230
HbAlc [b]		
Média basal	8,65	8,61
Alteração média ajustada em relação ao basal	-0,386	-0.404
Diferença média ajustada[c]	0.018	
[Intervalo de Confiança 95%]	[-0,159 a 0,195]	
Glicose Plasmática em jejum (mg/dL)		
Média basal	202,70	204,51
Alteração média ajustada em relação ao basal	-10,447	-10,633

Diferença média ajustada[b]	0,185
[Intervalo de Confiança 95%]	[-18,131; 18,501]

[a] ITT: Com Intenção de Tratamento: todos participantes randomizados.
[b] Na semana 26, a alteração na HbA1c estava faltando para 3,9% e 4,3% dos participantes, e alteração na Glicose Plasmática em Jejum estava faltando para 12,4% e 12,2% dos participantes, em TOUJEO e LANTUS, respectivamente. Os valores faltantes foram imputados com o método de retorno ao basal para participantes que descontinuaram o tratamento permanentemente.
[c] Diferença de tratamento: TOUJEO - LANTUS
[d] "Insulina prandial" refere-se à insulina glulisina, insulina lispro ou insulina aspártico

Os pacientes do estudo pediátrico tiveram uma incidência numericamente menor de hipoglicemia grave com TOUJEO 300 U/mL do que com o LANTUS (Tabela 8). Dados de segurança do estudo clínico não estão disponíveis para crianças menores de 6 anos.

Tabela 8 - Número (%) de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 que apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia em ensaio clínico de 26 semanas na população pediátrica

	TOUJEO 300U/mL (N=233)	LANTUS (N=228)
Hipoglicemia severa	14 (6%)	20 (8.8%)

Insuficiência renal

Nos estudos clínicos controlados (n=3.096, população da segurança), a análise dos subgrupos baseado na função renal (categorias basais estimadas de taxa de filtração glomerular <60 ou ≥60 mL/min/1,73m^2) não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia entre TOUJEO 300 U/mL e insulina glargina 100 U/mL. Monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado e a dose de insulina deve ser ajustada individualmente.

Obesidade: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos baseada no índice de massa corpórea (até 63 Kg/m2) não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia entre TOUJEO 300 U/mL e insulina glargina 100 U/mL.

Referências Bibliográficas

1. Home PD et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care published on line June17, 2015
2. Riddle MC et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglicemia in a 6-month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). Diabetes Care 2014; (37): 2755-2762
3. Yki-Jarvinen H et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). Diabetes Care 2014; (37): 3235-3243
4. Bolli GB et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes, Obesity and Metabolism 2015; 17: 386-394
5. Rosenstock J et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia, 52:1778–1788, 2009.
6. The ORIGIN Trial Investigators*. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia N Engl J Med 2012;367:319-28.
7. Bolli G et al. Diabetes Care 35:2626–2630, 2012. Plasma Exposure to Insulin Glargine and Its Metabolites M1 and M2 After Subcutaneous Injection of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes.
8. Lucidi P et al. Diabetes Care 35:2647–2649, 2012. Metabolism of Insulin Glargine After Repeated Daily Subcutaneous Injections in Subjects With Type 2 Diabetes.
9. Steinstraesser A1, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. Diabetes Obes Metab. 2014 Feb 26. doi: 10.1111/dom.12283. [Epub ahead of print]

10. Module 5.3.5.1 Clinical Study Report-6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, 2-Arm, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Injected Once Daily in Children and Adolescents age 6 - 17 years with Type 1 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period (04 Jan 2019) – Section 9.1 DISPOSITION OF PATIENTS]
11. Module 5.3.5.1 Clinical Study Report-6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, 2-Arm, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Injected Once Daily in Children and Adolescents age 6 - 17 years with Type 1 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period (04 Jan 2019) – Section 10 EFFICACY EVALUATION, Table 13
12. Module 5.3.5.1 Clinical Study Report-6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, 2-Arm, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Injected Once Daily in Children and Adolescents age 6 - 17 years with Type 1 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period (04 Jan 2019) – Section 10 EFFICACY EVALUATION, Table 15

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
TOUJEO 300 U/mL é um anti-hiperglicêmico que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor.
TOUJEO 300 U/mL é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de TOUJEO 300 U/mL], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de um precipitado do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente.
A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.
Em estudos clínicos farmacológicos, o uso intravenoso de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando realizados nas mesmas doses.

A insulina glargina é metabolizada em 2 metabólitos ativos M1 e M2. Estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e seus metabólitos M1 e M2 ao receptor de insulina humana é semelhante à da insulina humana (Bolli G et al e Lucidi P et al, 2012).

A afinidade da insulina glargina pelo receptor de IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que a do IGF-1), enquanto o M1 e o M2 se ligam ao receptor de IGF-1 com uma afinidade um pouco menor em comparação com a insulina humana (Steinstraesser A1 et al, 2014).

A concentração terapêutica total da insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi consideravelmente menor do que a necessária para uma ocupação semi máxima de receptores de IGF-1, e subsequente, ativação da via mitogênica proliferativa iniciada pelo receptor de IGF-1. As concentrações fisiológicas de IGF-1 endógeno podem ativar a via mitogênica proliferativa; no entanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo terapia com TOUJEO 300 U/mL, são consideravelmente mais baixas do que as concentrações farmacológicas necessárias para ativar a via do IGF-1.

Nos estudos de clamp euglicêmico em indivíduos saudáveis ou em pacientes com diabetes tipo 1, o início da ação do TOUJEO administrado via subcutâneo foi mais lento do que com a insulina humana NPH; e seu efeito foi suave e sem pico, com duração prolongada.

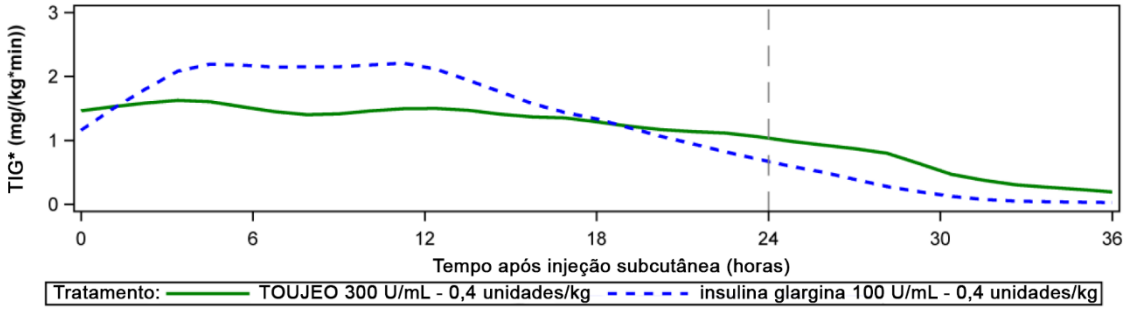
Como pode ser observado nos estudos de clamp euglicêmico, em pacientes com diabetes tipo 1, o efeito de redução da glicose do TOUJEO 300 U/mL foi mais constante e prolongado em comparação com insulina glargina 100 U/mL após injeção subcutânea. A Figura 1 mostra os resultados de um estudo cruzado com 18 pacientes com diabetes tipo 1 conduzido por um período máximo de 36 horas após a injeção. O efeito do TOUJEO 300 U/mL foi além de 24 horas (até 36 horas) em doses clinicamente relevantes.

O efeito prolongado de redução da glicose de TOUJEO 300 U/mL, além das 24 horas, permite uma melhor adaptação do horário de administração, uma vez ao dia, de TOUJEO 300 U/mL.

A diferença de perfil entre TOUJEO 300 U/mL e insulina glargina 100 U/mL é atribuível à modificação da liberação de insulina glargina a partir do precipitado.

Para a mesma quantidade de unidades injetadas de insulina glargina, o volume a ser injetado de TOUJEO 300 U/mL é um terço do volume de insulina glargina 100 U/mL. Isto leva a uma redução da área de superfície do precipitado que proporciona uma liberação mais constante de TOUJEO 300 U/mL em relação a insulina glargina 100 U/mL.

Figura 1 - Perfil de Atividade em Pacientes com DM1 em um Estudo Clamp Euglicêmico de 36 Horas



* Taxa de infusão de glicose

Taxa de infusão de glicose: determinada como a quantidade de glicose infundida para manter constantes os níveis plasmáticos de glicose (valores médios por hora). O final da observação foi de 36 horas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Distribuição
Após a injeção subcutânea de TOUJEO 300 U/mL em indivíduos saudáveis e em pacientes diabéticos, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e bem mais prolongada resultando em uma curva de tempo x concentração ainda mais plana por até 36 horas quando comparada a insulina glargina 100 U/mL. As concentrações foram consistentes com o perfil de tempo da atividade farmacodinâmica de TOUJEO 300 U/mL.

O estado de equilíbrio, dentro da faixa terapêutica, é atingido após 3-4 dias de administração diária de TOUJEO 300 U/mL.

Após injeção subcutânea de TOUJEO 300 U/mL, a variabilidade intra individual, definida como o coeficiente de variação da exposição à insulina durante 24 horas foi menor no estado de equilíbrio (17,4%).

Metabolismo
Após injeção subcutânea de TOUJEO 300 U/mL em indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes, a insulina glargina é rapidamente metabolizada no carboxil terminal da cadeia Beta com a formação de dois metabólitos ativos M1 (21-A- Gli-insulina) e M2 (21-A-Gli-des-30B-Thr-insulina). No plasma, o principal composto circulante é o metabólito M1. A exposição ao M1 aumenta com a dose administrada de TOUJEO 300 U/mL. Os achados farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicam que o efeito da injeção subcutânea com TOUJEO 300 U/mL é baseado principalmente na exposição ao M1. A insulina glargina e o metabólito M2 não foram detectáveis na grande maioria dos indivíduos e, quando detectáveis, suas concentrações foram independentes da dose administrada e da formulação de insulina glargina.

Eliminação
A meia-vida do M1, o metabólito predominante de TOUJEO 300 U/mL após injeção subcutânea é de 18-19 horas independentemente da dose.

Populações especiais

Sexo e Raça
não existem informações sobre o efeito do sexo e raça sobre o perfil farmacocinético da insulina glargina.

Pacientes idosos
O efeito da idade sobre a farmacocinética do TOUJEO 300 U/mL não foi estudado. Em pacientes idosos com diabetes, a dose inicial, incrementos de dose, e dose de manutenção devem ser conservadores para evitar reações hipoglicêmicas. Hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em idosos. Monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado e a dose de insulina deve ser ajustada individualmente.

Pacientes pediátricos
A análise farmacocinética populacional foi conduzida para o TOUJEO com base em dados de concentração do seu principal metabolito M1, utilizando dados de 75 pacientes pediátricos (6 a <18 anos de idade) com diabetes tipo 1. O peso corporal afeta a depuração do TOUJEO de forma não linear. Como consequência, a exposição (AUC – área sob a curva) em pacientes pediátricos é levemente menor quando comparado aos pacientes adultos, quando recebem a mesma dose ajustada ao peso corporal.

Pacientes com insuficiência Renal
O efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética do TOUJEO 300 U/mL não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram um aumento dos níveis circulantes de insulina em pacientes com insuficiência renal. Monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado e a dose de insulina deve ser ajustada individualmente.

Pacientes com insuficiência Hepática
O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do TOUJEO 300 U/mL não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram um aumento dos níveis circulantes de insulina em pacientes com insuficiência hepática. Monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado e a dose de insulina deve ser ajustada individualmente.

4. CONTRAINDICAÇÕES
TOUJEO 300 U/mL está contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral
A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local

de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Os pacientes devem ser instruídos a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia (alteração na distribuição de gordura no subcutâneo, neste caso, causado pela aplicação da medicação repetidas vezes no mesmo local) e amiloidose cutânea localizada (depósito de amiloide, uma substância que surge de lesões na pele). Há um risco potencial de absorção retardada de insulina e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue). O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Hipoglicemia
O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória).

Contudo, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.
O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia.

Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.
A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.
A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas)

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato de a ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Nos estudos de TOUJEO, a incidência de hipoglicemia com um nível de glicose abaixo de 54 mg/dL, com ou sem sintomas, em pacientes adultos com diabetes tipo 1 que receberam TOUJEO como parte de

um regime de múltiplas injeções diárias foi de 77,7% em 26 semanas. Em pacientes pediátricos com diabetes tipo 1 que receberam TOUJEO como parte de um regime de múltiplas injeções diárias, a incidência de hipoglicemia acompanhada de um valor de glicose auto monitorada ou plasmática abaixo de 54 mg/dL, independentemente dos sintomas, foi de 80,3% em 26 semanas.
A incidência de hipoglicemia acompanhada de um valor de glicose auto monitorada ou plasmática abaixo de 54 mg/dL, independentemente dos sintomas, em pacientes com diabetes tipo 2 que receberam TOUJEO, variou de 9% a 44,6% em 26 semanas e o maior risco foi observado em pacientes que receberam TOUJEO como parte de um regime de múltiplas injeções diárias.

Mudança de tratamento entre insulina glargina 100 U/mL e Toujeo 300 U/mL
Uma vez que a insulina glargina 100 U/mL e Toujeo 300 U/mL não são bioequivalentes e não são intercambiáveis, a mudança do tratamento pode resultar em necessidade de alteração de dose e somente pode ser feita sob estrita supervisão médica (vide POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Mudança de tratamento entre outras insulinas e Toujeo 300 U/mL
Alterar o tratamento com outro tipo ou marca de insulina e Toujeo 300 U/mL deve ser feito sob estrita supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, curta ou longa duração etc.) origem (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabricação podem resultar em necessidade de alteração de dose (vide POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Doenças intercorrentes
O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc.; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar

Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas etc.;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Prevenção de Erro de Medicação

A embalagem de TOUJEO 300 U/mL deve ser sempre verificada antes de cada injeção para evitar erro de medicação entre TOUJEO 300 U/mL e outras insulinas. Erros de medicação foram relatados em que outras insulinas, em particular insulinas de curta duração, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina de ação prolongada.

Para evitar erros de dosagem e um potencial de sobredosagem, nunca utilizar uma seringa para remover o conteúdo de TOUJEO 300 U/mL da caneta SoloStar preenchida.

As agulhas não devem ser reutilizadas. Uma nova agulha estéril deve ser anexada antes de cada injeção. A reutilização de agulha aumenta o risco de as agulhas ficarem obstruídas o que podem causar a subdosagem ou sobredosagem.

Como para todas as canetas de insulina, deve ser verificado visualmente o número de unidades selecionadas no contador de doses da caneta. Pacientes com deficiência visual devem ser instruídos a obter ajuda ou assistência de outra pessoa que tenha uma boa visão e que seja treinado no uso da caneta de insulina.

Gravidez e lactação

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de TOUJEO 300 U/mL em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva com TOUJEO) de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando TOUJEO e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.
Estudos em animais, com doses de insulina glargina 100U/mL de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.
Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. TOUJEO pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.
Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.
O paciente deve ser orientado a informar seu médico caso esteja grávida ou planejando engravidar.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação
Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Populações especiais

Pacientes idosos
TOUJEO 300 U/mL pode ser utilizado em pacientes idosos. Entretanto, um monitoramento cuidadoso de glicose é recomendado e um ajuste de dose individual deve ser realizado. Nos idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

Pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade
TOUJEO 300U/mL pode ser usado em pacientes pediátricos a partir dos 6 anos de idade. Quando se troca insulina basal por TOUJEO 300U/mL, a redução da dose de insulina basal e em bolus precisa ser considerada individualmente, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. A segurança e eficácia de TOUJEO 300 U/mL não foi estabelecida em pacientes pediátricos menores de 6 anos.

Pacientes com insuficiência renal
TOUJEO 300 U/mL pode ser utilizado em pacientes com insuficiência dos rins. Entretanto, um monitoramento cuidadoso de glicose é recomendado e um ajuste de dose individual deve ser realizado. Em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.
Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

Pacientes com insuficiência hepática
TOUJEO 300 U/mL pode ser utilizado em pacientes com insuficiência do fígado. Entretanto, um monitoramento cuidadoso de glicose é recomendado e um ajuste de dose individual deve ser realizado. Em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à redução da capacidade para gliconeogênese e do metabolismo de insulina.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide REAÇÕES ADVERSAS), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda
A toxicidade aguda da administração intravenosa e subcutânea de insulina glargina foi testada em camundongos e ratos. A DL50, em cada espécie ficou no intervalo de ≥ 1.000 UI/kg.

Toxicidade crônica
Nos estudos de toxicidade de doses subcutâneas repetidas de insulina glargina em camundongos, ratos e cães foram observados apenas os efeitos farmacodinâmicos esperados.

Carcinogenicidade
Foram realizados estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Os resultados não indicam um risco para humanos.

Genotoxicidade
A insulina glargina não foi mutagênica nos testes para detecção de mutações genéticas em bactérias e células de mamíferos (teste de Ames e HGPRT) e nos testes para detecção de aberrações cromossômicas (Citogenética in vitro em células V79 e in vivo em hamsters chineses).

Toxicidade Reprodutiva

Teratogenicidade
Em um estudo de embriotoxicidade em ratos, ocorreu hipoglicemia, mas não toxicidade materna. A insulina glargina não foi embriotóxica nem teratogênica.

Em um estudo de embriotoxicidade em coelhos, observou-se toxicidade materna (choque hipoglicêmico, mortes intrauterinas) e embrio-fetal devido à hipoglicemia, incluindo anomalias únicas nos grupos de dose intermediária e alta. Efeitos semelhantes foram obtidos com uma insulina comercial de ação intermediária.

Comprometimento da fertilidade
Em um estudo combinado de fertilidade pré e pós-natal em ratos, observou-se toxicidade materna devido à hipoglicemia dose-dependente. Algumas mortes, e, consequentemente, uma redução da taxa do período de procriação, ocorreram no grupo de alta-dose apenas. Efeitos semelhantes foram obtidos com uma insulina comercial de ação intermediária.

Tolerância Local

Estudos de tolerabilidade local com administração subcutânea, intramuscular, intravenosa e paravenosa em coelhos não forneceram nenhuma indicação de risco para o uso da insulina glargina em humanos.

Imunogenicidade
Estudos padrões de imunogenicidade realizados em porcos, coelhos e cobaias indicaram um potencial imunogênico similar ou menor para a insulina glargina do que para a insulina humana nestas espécies

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.
Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: anti-hiperglicêmicos, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).
Os betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito da insulina na redução da glicemia. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra regulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Canetas não abertas
TOUJEO 300 U/mL deve ser mantida em temperatura entre 2 a 8°C, protegida da luz. **Não congelar** e descartar caso o produto tenha sido congelado**.** Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados. Antes de utilizar a caneta, mantê-la à temperatura ambiente por no mínimo 1 hora.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Canetas em uso
Após aberto, válido por 6 semanas (42 dias), protegido da luz e do calor.

Conservar em temperatura ambiente até 30ºC. As canetas em uso **não** devem ser armazenadas sob refrigeração. Apenas remover a tampa da caneta no momento de uso do produto.

Guarde sua caneta sempre com a tampa colocada, sem agulha acoplada.

Características físicas e organolépticas
Líquido límpido, incolor a quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

TOUJEO 300 U/mL é um análogo de insulina humana de longa duração, uma vez ao dia, que pode ser administrada a qualquer hora do dia, preferencialmente, no mesmo horário todos os dias.

O regime de doses (dose e intervalos) deve ser ajustado de acordo com a resposta individual.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1
TOUJEO 300 U/mL deve ser combinado com uma insulina de rápida/curta ação durante as refeições.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2
TOUJEO 300 U/mL também pode ser administrado com outros medicamentos anti-hiperglicêmicos.

Flexibilidade no horário da administração

Se necessário, TOUJEO 300 U/mL pode ser administrado até 3 horas antes ou após o horário usual da injeção.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

No caso de esquecimento, orientar o paciente a checar o nível glicêmico e retomar a sua programação de dose única habitual diária. Os pacientes devem ser orientados a não injetar o dobro da dose nos casos de esquecimento.

Início de tratamento

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1
TOUJEO 300 U/mL deve ser administrado, 1 vez ao dia, juntamente com uma insulina específica para refeição e requer ajuste de dose individual.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2
A dose diária inicial recomendada é de 0,2 U/Kg, 1 vez ao dia, seguido por um ajuste de dose individual.

Mudança na Terapia entre insulina glargina 100 U/mL e TOUJEO 300 U/mL
Insulina glargina 100 U/mL e TOUJEO 300 U/mL não são bioequivalentes e não são diretamente intercambiáveis.
- Quando ocorrer a troca de insulina glargina 100 U/mL para TOUJEO 300 U/mL, este pode ser feito de unidade-a-unidade, mas uma dose maior de TOUJEO 300 U/mL (aproximadamente 10-18%) pode ser necessária para alcançar os intervalos alvo dos níveis de glicose no plasma.
- Quando ocorrer a troca de TOUJEO 300 U/mL para insulina glargina 100 U/mL, a dose pode ser reduzida (aproximadamente 20%) para reduzir o risco de hipoglicemia.

Cuidadosa monitorização metabólica é recomendada durante a alteração do tratamento e nas semanas iniciais seguintes.

Mudança na Terapia: de outras insulinas basais para TOUJEO 300 U/mL
Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com TOUJEO 300 U/mL, pode ser necessário ajuste na dose da insulina de basal ou da dose de qualquer anti-hiperglicêmico (dose e intervalo de outras insulinas regulares ou análogos de insulina de curta duração ou outros medicamentos anti-hiperglicêmicos que não são insulinas).

- Alteração de um tratamento uma vez ao dia de insulina basal por TOUJEO 300 U/mL pode ser feito unidade-a-unidade com base na dose de insulina basal.

- Alteração de um tratamento duas vezes ao dia de insulina basal por TOUJEO 300 U/mL, a dose inicial recomendada de TOUJEO 300 U/mL é de 80% da dose diária total de insulina basal que está sendo descontinuada.

Pacientes com altas doses de insulina podem experimentar uma resposta insulínica aumentada com Toujeo 300 U/mL devido aos anticorpos à insulina humana.

Cuidadosa monitorização metabólica é recomendada durante a alteração do tratamento e nas semanas iniciais seguintes.

Um controle metabólico melhor e o aumento na sensibilidade à insulina podem levar a necessidade de ajuste das doses. Ajuste de dose também pode ser necessário, por exemplo, se houver alteração do peso ou estilo de vida, se houver mudança na hora da administração da dose ou se surgirem outras circunstâncias que aumentem à susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Mudança na Terapia: de TOUJEO 300 U/mL para outras insulinas basais
Supervisão médica com cuidadosa monitorização metabólica é recomendada durante a alteração do tratamento e nas semanas iniciais seguintes.
A bula do produto para o qual o paciente estará mudando deve ser consultada.

Populações especiais

TOUJEO 300 U/mL pode ser usado por pacientes pediátricos a partir de 6 anos, em idosos, pacientes com insuficiência renal e hepática.

Uso em pacientes idosos
Nos idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Uso em pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência dos rins, a necessidade de insulina pode ser menor devido ao metabolismo reduzido da insulina (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Uso em pacientes com insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática, a necessidade de insulina pode ser menor devido à redução na capacidade para gliconeogênese e no metabolismo da insulina.

Uso em pacientes pediátricos a partir dos 6 anos de idade
Nas crianças a partir de 6 anos, quando se troca insulina basal por TOUJEO a redução da dose de insulina basal e em bolus precisa ser considerada individualmente, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia**.**
A segurança e eficácia de TOUJEO 300 U/mL não foi estabelecida em pacientes pediátricos menores de 6 anos.

Modo de usar
TOUJEO 300 U/mL deve ser administrado apenas por via subcutânea, podendo ser administrado no abdome, coxa ou deltoide. As áreas de aplicação devem ser alternadas entre uma injeção e outra, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não aplicar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS).
TOUJEO 300 U/mL não deve ser administrado intravenosamente. A ação prolongada de TOUJEO 300 U/mL depende da injeção no tecido subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea habitual pode resultar em hipoglicemia grave.
TOUJEO 300 U/mL não deve ser utilizada em bombas de infusão de insulina.
A caneta SoloStar preenchida de TOUJEO 300 U/mL permite doses de 1 a 80 unidades por injeção, em intervalo de 1 unidade. O contador de dose mostra o número de unidades a ser injetada. A caneta SoloStar preenchida de TOUJEO 300 U/mL, foi desenvolvida especificamente para TOUJEO de 300 U/mL, portanto, **não é necessário recálculo de dose**.

O medicamento não deve ser retirado do refil da caneta preenchida de TOUJEO 300 U/mL para uma seringa, podendo resultar em superdose.

Uma nova agulha estéril deve ser anexada antes de cada injeção. Recomenda-se agulha de 4 a 6 mm compatível com caneta para aplicação de insulina. A reutilização de agulha aumenta o risco de as agulhas ficarem obstruídas o que podem causar a subdosagem ou sobredosagem.

Além disso, para evitar contaminação, as canetas não devem ser utilizadas por mais de uma pessoa, mesmo que a agulha seja trocada.

Antes de usar TOUJEO 300 U/mL, ler cuidadosamente as instruções de uso da caneta.

Mistura, diluição
TOUJEO não deve ser misturado com qualquer outra insulina em uma mesma seringa/frasco. A mistura altera o perfil de tempo/ação de TOUJEO e causa precipitação.
TOUJEO não deve ser diluído. A diluição altera o perfil de tempo/ação de TOUJEO.

Cuidados especiais de uso e descarte
Antes do primeiro uso, a caneta deve ser armazenada à temperatura ambiente pelo menos 1 hora antes do uso.
Antes de utilizar TOUJEO 300 U/mL, as instruções de uso da caneta devem ser lidas cuidadosamente.
TOUJEO 300 U/mL deve ser usado como recomendado nas instruções de uso.
Inspecionar a caneta antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por ser uma solução, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

O rótulo do produto deve ser sempre verificado antes de cada injeção para evitar erros de medicação entre TOUJEO 300 U/mL e outras insulinas.
As agulhas devem ser descartadas imediatamente após o uso. O uso de agulha nova estéril para cada injeção minimiza o risco de contaminação e infecção. Em caso de agulha bloqueada, os pacientes devem seguir as instruções descritas nas instruções de uso que acompanham o produto.
Agulhas usadas devem ser descartadas em um recipiente resistente a perfurações ou eliminados de acordo com as exigências locais.
As canetas vazias não devem ser reutilizadas e devem ser eliminadas apropriadamente.

TOUJEO 300 U/mL permite uma flexibilidade no horário de administração, quando necessário, pode ser administrado por até 3 horas antes ou após o horário usual da injeção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10) (> 10%)
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) (> 1% e ≤ 10%)
Reação incomum (>1/1.000 e ≤ 1/100) (> 0,1% e ≤ 1%)
Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000) (> 0,01% e ≤ 0,1%)
Reação muito rara (≤ 1/10.000) (≤ 0,01%)

Hipoglicemia
Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contra regulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contra regulação e os seus sintomas.

Visão
Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão.

Reações do tecido cutâneo e subcutâneo.
Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipo-hipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto lipoatrofia era incomum.
Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.
A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações. (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reações Alérgicas

Reações alérgicas no Local da injeção
Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. Foram observadas nos estudos clínicos com pacientes adultos, que as reações alérgicas no local da injeção foram similares entre TOUJEO 300 U/mL (2,5%) e insulina glargina 100 U/mL (2,8%). A maioria das reações de menor gravidade geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas sistêmicas

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações
A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos anti-insulina. Nos estudos clínicos, comparando TOUJEO 300 U/mL e insulina glargina 100 U/mL foram observados, em ambos os grupos, uma frequência similar destes anticorpos. Como com todas as insulinas, em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

População Pediátrica
A segurança e a eficácia de TOUJEO 300U/mL foram demonstradas em um estudo em pacientes pediátricos com idade entre 6 e menos de 18 anos. A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicam diferenças em relação à experiência na população geral com diabetes (vide RESULTADOS DE EFICACIA).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas
a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida. Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento
episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física podem ser necessários. Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.8326.0334

Importado e Registrado por:
Sanofi- Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
® Marca Registrada

Produzido por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am Main – Alemanha

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB030926

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/09/2026.

MANUAL DE UTILIZAÇÃO DE TOUJEO® 300 U/mL, CANETA SOLOSTAR®

INSTRUÇÕES PARA USO

LEIA estas informações antes de utilizar TOUJEO® 300 U/mL, Caneta SoloStar:
TOUJEO 300 U/mL, contém 300 unidades/mL de insulina glargina.
- **NUNCA reutilize as agulhas**. Se você fizer isso pode não obter a dose desejada (subdosagem) ou obter uma dose maior (sobredosagem) devido ao risco das agulhas ficarem obstruídas.
- **NUNCA utilize uma seringa para remover a insulina da sua caneta**. Se você fizer isso, irá obter uma grande quantidade de insulina. A escala na maioria das seringas é somente para insulina não concentrada.

1. INFORMAÇÕES IMPORTANTES PARA O USO DE TOUJEO 300 U/ML, CANETA SOLOSTAR:

✗ **NUNCA** compartilhe sua caneta, ela é apenas para o seu uso.

✗ **NUNCA** use a sua caneta se a mesma estiver danificada ou se você não tiver certeza de que ela está funcionando adequadamente.

✓ **SEMPRE** faça um teste de segurança antes de cada injeção (vide 3ª etapa: teste de segurança).

✓ **SEMPRE** tenha uma caneta e agulhas de reserva para o caso da sua se perder ou se danificar.

2. APRENDA A USAR TOUJEO 300U/ML, CANETA SOLOSTAR:

- Antes de utilizar a caneta, converse com o seu médico sobre a técnica de injeção apropriada;
- Se não sentir seguro em utilizar a sua caneta, peça sempre ajuda, por exemplo, se você tiver problemas com a sua visão.
- Leia todas as instruções antes de utilizar a sua caneta. Se você não seguir as instruções, poderá obter uma dose muito maior ou menor de insulina.

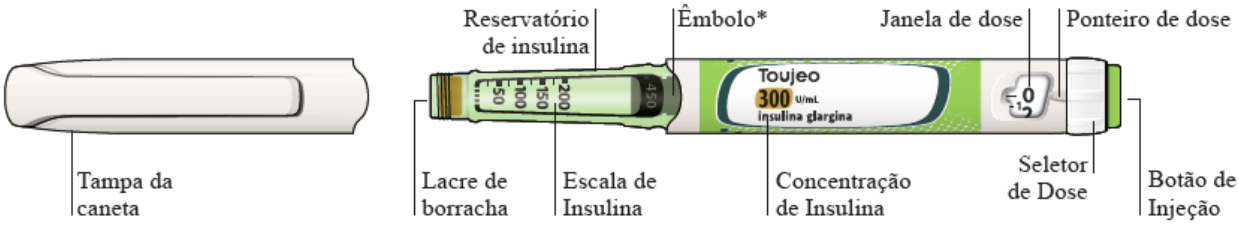
3. SE VOCÊ PRECISAR DE AJUDA:

Se você tiver dúvidas quanto ao uso de **TOUJEO 300 U/mL, Caneta SoloStar** ou sobre diabetes, consulte seu médico ou entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da SANOFI, sac.brasil@sanofi.com ou 0800-703-0014.

4. ITENS EXTRAS QUE VOCÊ IRÁ PRECISAR:

- Uma nova agulha estéril (vide "2ª Etapa");
- Um algodão com álcool;
- Um recipiente resistente à perfuração para agulhas e canetas usadas.

5. CONHEÇA TOUJEO 300 U/ML, CANETA SOLOSTAR



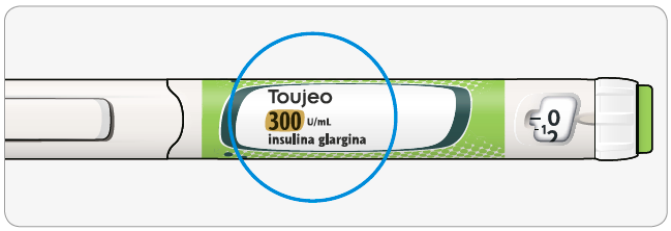
*Você não verá o êmbolo até que você tenha injetado algumas doses.

1ª ETAPA: VERIFICAÇÃO DA SUA CANETA

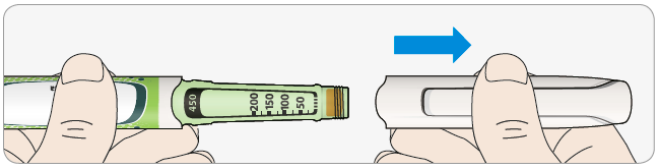
✓ Retire a sua nova caneta da geladeira por no mínimo 1 hora antes da injeção. A injeção de insulina fica mais dolorida quando está gelada.

A. Verifique o rótulo da sua caneta SoloStar para certificar-se a data de validade e nome do produto.

- Tenha certeza de que você está com a insulina correta. A caneta SoloStar contendo o produto TOUJEO 300 U/mL**,** é cinza e tem um botão de injeção verde.
- Nunca utilize a sua caneta após a data de validade.

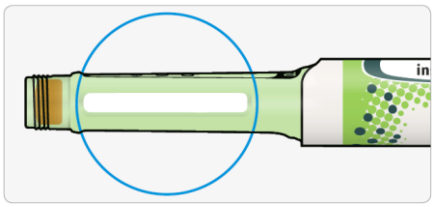


B. Remova a tampa da caneta.

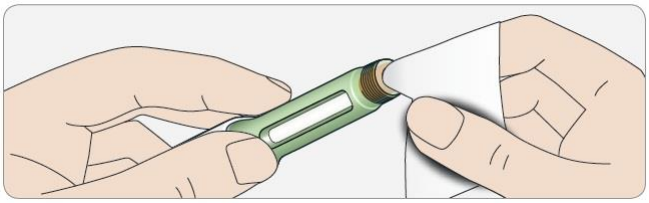


C. Verifique a aparência de sua insulina.

- TOUJEO 300U/mL é uma insulina límpida, incolor, sem partículas sólidas. Não use a caneta SoloStar se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.



D. Limpe o selo de borracha com um algodão com álcool



ℹ Se você tiver outras canetas injetoras, certificar-se de que a medicação utilizada é a correta.

2ª ETAPA: AFIXANDO A NOVA AGULHA

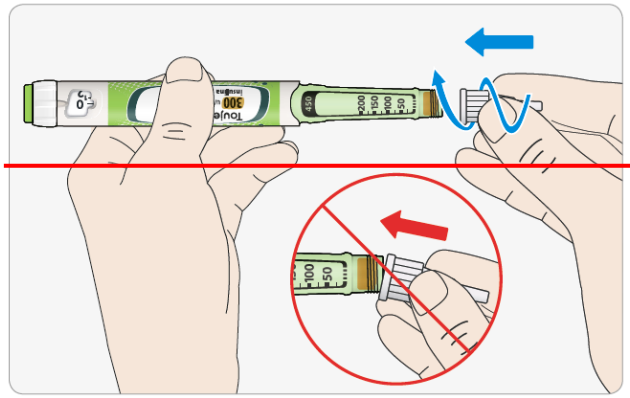
✓ **SEMPRE** use uma nova agulha estéril para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação, infecção e possíveis entupimentos da agulha.

✓ **SEMPRE** utilize uma agulha certificada. Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as "Instruções de uso" que acompanham as agulhas.

A. Retire o lacre protetor da agulha nova.

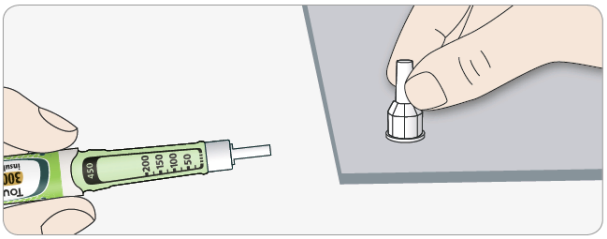


B. Alinhe a agulha com a caneta ainda com sua tampa protetora e mantenha-a em linha reta até que se consiga fixá-la (rosqueie ou empurre dependendo do tipo de agulha). Não aperte demais.

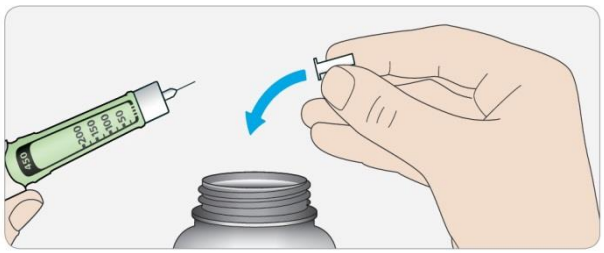


Se a agulha não for mantida reta enquanto você a fixa, ela pode danificar o lacre de borracha e provocar vazamento ou quebrar a agulha.

C. Retire a tampa externa da agulha e guarde para utilizá-la mais tarde.



D. Retire a tampa interna da agulha e jogue-a fora.



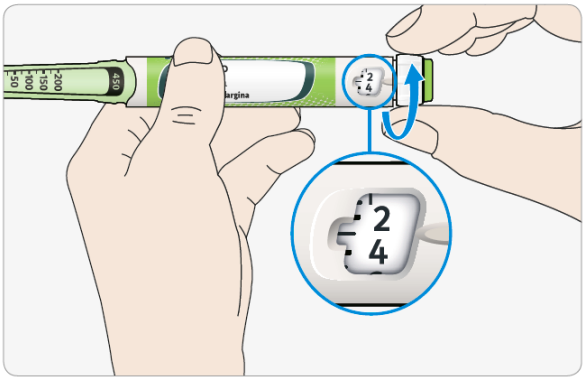
Tenha cuidado quando for manusear a agulha para evitar lesões e infecção cruzada.

3ª ETAPA: TESTE DE SEGURANÇA

SEMPRE faça o teste de segurança antes de cada injeção. Isto assegura que você:

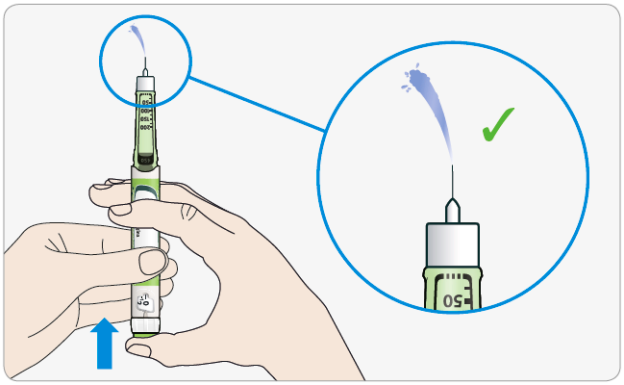
- garanta que a caneta e a agulha estão funcionando adequadamente;
- obtenha uma dose correta;

A. Selecione a dose de **3 UNIDADES** girando o seletor de dosagem até que o ponteiro da dose esteja marcando entre 2 e 4.



B. Segure a caneta com a agulha apontando para cima. Pressione o botão da injeção todo para dentro. Verifique se alguma insulina sai da ponta da agulha.

- Quando a insulina sair da ponta da agulha, sua caneta está funcionando corretamente.



Se a insulina não aparecer:

- pode ser necessário repetir o teste de segurança mais 3 vezes antes da insulina aparecer.
- se ainda assim a insulina não aparecer após a terceira vez, pode ser que a agulha esteja entupida. Substitua a agulha (vide 2ª e 6ª Etapa) e repita o teste de segurança (vide 3ª Etapa).
- se após a troca da agulha ainda não começar a aparecer insulina, pode ser que a sua caneta esteja danificada. Não utilize mais esta caneta SoloStar, utilize uma nova caneta.
- nunca utilize uma seringa para remover a insulina da sua caneta.

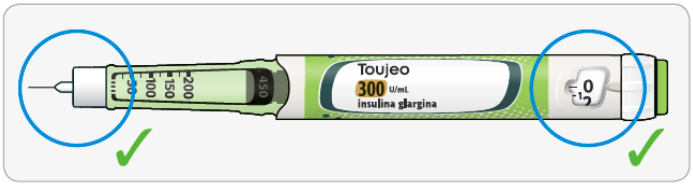
Se você ver bolhas de ar

- Você pode ver bolhas de ar na insulina. Isso é normal, e não vai causar nenhum dano a você.

4ª ETAPA: SELEÇÃO DA DOSE

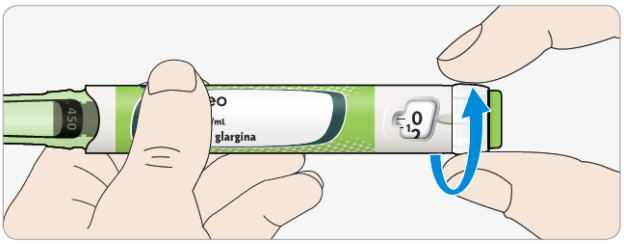
NUNCA marcar uma dose ou pressionar o botão de injeção sem agulha acoplada. Isso pode danificar a sua caneta.

A. Tenha certeza que a agulha esteja acoplada a caneta e verifique se a janela indicadora de dosagem mostra “0” após o teste de segurança.



B. Selecione a sua dosagem, girando o seletor de dose até que a linha do ponteiro indique a dose desejada.

- Se você ajustar uma dose maior que a necessária, você pode retornar à dosagem correta movimentando o seletor de dosagem.
- Se não há unidades suficientes na caneta para a dose desejada, o seletor de dose irá parar no número de unidades que tem disponível.
- Se não for possível selecionar a dose total prescrita, dividir a dose em duas injeções ou usar uma nova caneta.



Como ler a janela da dose:

- Os números pares são mostrados na linha com o ponteiro de dose:



30 unidades, selecionadas

- Os números ímpares são mostrados como uma linha entre os números pares:



29 unidades, selecionadas

Unidades de insulina na sua caneta:

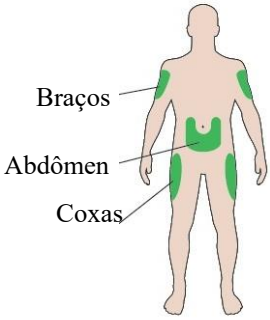
● Sua caneta contém um total de 450 unidades de insulina. Você pode selecionar a dose de 1 a 80 unidades em intervalo de 1 unidade. Cada caneta contém mais de uma dose.
● Você pode ver quantas unidades de insulina restam na caneta, se olhar onde o êmbolo se encontra na escala de insulina.

5ª ETAPA: INJETANDO A DOSE

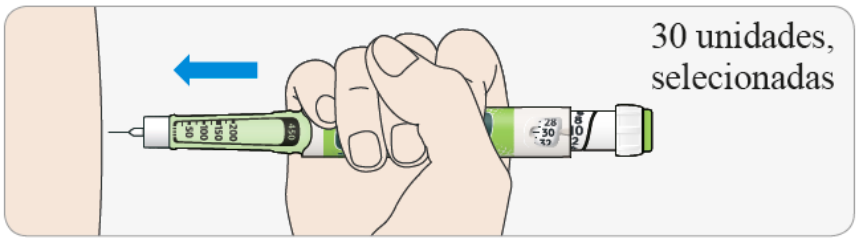
NÃO force o botão de injeção, pois pode quebrar a sua caneta. Se você achar difícil pressionar o botão, consulte a seção abaixo.

A. Escolha um lugar para injetar.

LOCAIS PARA ADMINISTRAÇÃO DE TOUJEO 300 U/Ml, Caneta SoloStar:

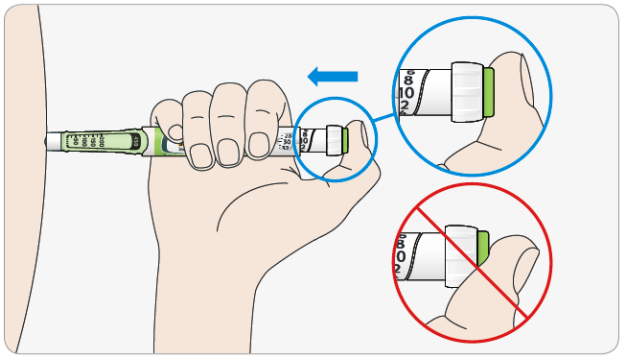


B. Introduza a agulha na pele, como orientado pelo seu médico. Não toque no botão de injeção ainda.

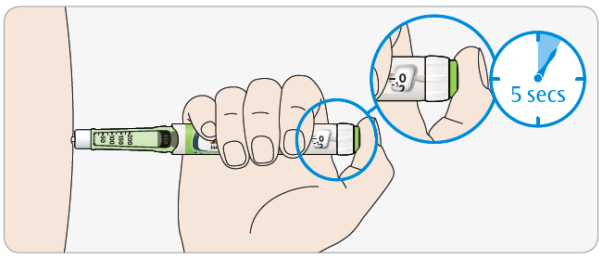


C. Com o seu polegar, injete a dosagem pressionando o botão de injeção até o final. O número na janela indicadora de dosagem retornará a "0" assim que a injeção for finalizada.

- Não faça ângulo quando pressionar o botão, o seu polegar poderá bloquear o seletor de dose para viragem.



D. Mantenha o botão de injeção pressionado até o final, quando você ver o "0" na janela da dose, conte lentamente até 5 antes de retirar a agulha da pele. Isto garantirá que toda a dosagem seja liberada.



E. Depois de contar lentamente até 5, solte o botão de injeção. Em seguida, retire a agulha da pele.

Se você sentir dificuldade ao pressionar o botão:

- Troque a agulha (vide 2ª e 6ª Etapa), e em seguida, faça novamente o teste de segurança (3ª Etapa).
- Se ainda assim sentir dificuldade de pressionar o botão, substitua a caneta.
- Nunca utilize uma seringa para remover a insulina da sua caneta.

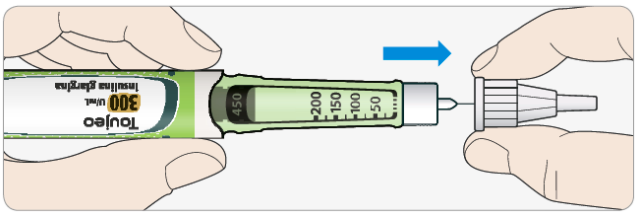
6ª ETAPA: REMOÇÃO E DESCARTE DA AGULHA

✓ **TENHA** cuidado quando for manusear a agulha para evitar lesões e infecção cruzada.

✗ **NUNCA** coloque a tampa interior da agulha de volta.

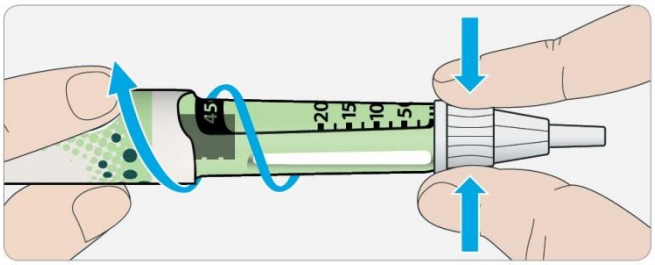
A. Recoloque a tampa externa na agulha, mantendo-a em linha reta com a agulha. Em seguida, empurre firmemente.

- A agulha pode perfurar a tampa, se for feito um ângulo para recoloca-la.

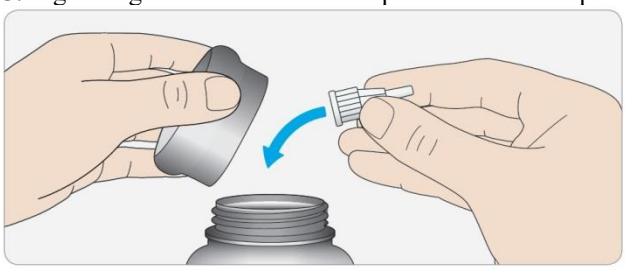


B. Segure e aperte com uma mão a parte mais larga da tampa externa da agulha. Gire sua caneta várias vezes com a sua outra mão para retirar a agulha.

- Se a agulha não sair pela primeira vez, tente novamente.

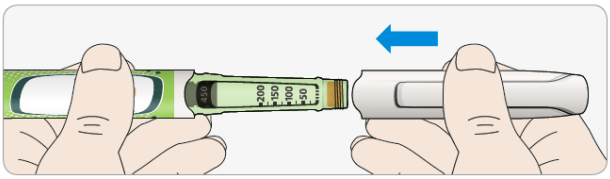


C. Jogue a agulha usada em um recipiente resistente a perfurações ou conforme orientado pelo seu médico.



D. Coloque a tampa na caneta.

- Não coloque a caneta de volta para geladeira.



6. SAIBA COMO ARMAZENAR TOUJEO 300 U/ML, CANETA SOLOSTAR

Verifique a bula da insulina para obter informações sobre os cuidados de conservação da caneta SoloStar.
Se a sua caneta SoloStar estiver sob refrigeração, retire-a da refrigeração por pelo menos 1 hora antes da injeção para que ela atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa.
MANTENHA SUA CANETA FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
Utilize a sua caneta por até 6 semanas, ou seja, 42 dias após o primeiro uso.

Antes da primeira utilização:

- Conservar em local refrigerado (temperatura entre 2°C e 8°C) até o primeiro uso.
- Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

Após a primeira utilização:
- Mantenha a caneta em temperatura ambiente (temperatura até 30ºC), após o primeiro uso da caneta SoloStar.
- Nunca coloque a sua caneta de volta para geladeira.
- Você poderá utilizar a sua caneta por até 6 semanas, ou seja, 42 dias.
- Nunca guarde a caneta com a agulha acoplada.
- Guarde sua caneta com a tampa da caneta colocada.

Não utilize a caneta SoloStar após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.
Proteja a sua caneta SoloStar da luz e do calor.

7. SAIBA COMO CUIDAR DA SUA CANETA SOLOSTAR
- A caneta SoloStar foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado.
- Proteja sua caneta do pó e sujeira.
- Você pode limpar a parte externa da sua caneta SoloStar esfregando-a com um pano úmido. **Não** molhe, lave ou lubrifique a caneta, pois pode danificá-la.
- Não deixe a sua caneta cair ou bater contra superfícies duras.
- Se você achar que a sua caneta está danificada, não tente consertá-la, utilize uma nova.
- Descarte a sua caneta SoloStar em local apropriado conforme orientado pelo seu médico ou pela autoridade sanitária.
- Remova a agulha acoplada da sua caneta SoloStar, antes de descartá-la.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.8326.0334
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main – Alemanha

Ou

Registrado, importado e embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main – Alemanha

IB100619A

sanofi

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/09/2026	**-**	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP:** 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? **VPS:** 10. SUPERDOSE	VP/VPS	300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC
25/06/2025	Gerado no momento do expediente	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC
19/10/2020	3620167/20-7	10456 -	19/10/2020	3620167/20-7	10456 -	19/10/2020	VP:	VP/VPS	300 U/ML SOL INJ CT 1

		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC
30/09/2020	3347347/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC
05/05/2020	1397405/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/05/2019	0404584/19-0	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	13/04/2020	VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3.características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas VP	VP/VPS	300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC

							1.Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?		
04/10/2019	2330781/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0290532/19-9	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Toujeo 300 U/ML 300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRAN X 1,5 ML + 1 CAN APLIC 300 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRAN X 1,5 ML + 3 CAN APLIC
20/04/2016	1585426/16-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	22/05/2015	0554339/15-8	Inclusão de Nova Concentração	07/12/2015	NA	VP/VPS	Toujeo 300 U/ML 300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRAN X 1,5 ML + 1 CAN APLIC 300 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRAN X 1,5 ML + 3 CAN APLIC