



## Viaggio nel diabete di tipo 1 dal bambino all'adulto

*Istruzioni per l'uso*

---

# Medici Oggi

Anno XXIV, dicembre 2021 (Supplemento 1)

## Viaggio nel diabete di tipo 1 dal bambino all'adulto Istruzioni per l'uso

Geremia Brunetto Bolli, Ivana Rabbone

ISBN 978-88-470-0839-7

ISSN 1721-0208

**Comitato Scientifico:** <https://medicioggi.it/comitato/>

**Comitato di redazione:** <https://medicioggi.it/comitato/>

**Redazione:** <https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

**Produzione:** <https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

### Indirizzi WEB

[www.medicioggi.it](http://www.medicioggi.it)

<https://medicioggi.it/>

<https://www.springerhealthcare.it/journal/medici-oggi/>

### Indirizzo e-mail

[shcmilan@springer.com](mailto:shcmilan@springer.com)



Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2022 Springer Healthcare Italia S.r.l.

*Medici Oggi*. Registrazione del Tribunale di Milano n. 327 del 31 maggio 1997.

Direttore responsabile: Fabrizio Gervasoni.

Finito di stampare nel mese di febbraio 2022 da Lazzati Industria Grafica Srl – Casorate Sempione (VA).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*. *Medici Oggi* è indicizzata nelle banche dati CINAHL, EBSCO Discovery Service (EDS) ProQuest Health and Medical Collection, Proquest Nursing and Allied Health Collection, Google Scholar.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o Sanofi Srl.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di Sanofi Srl.

SASITD8501429

# VIAGGIO NEL DIABETE DI TIPO 1 DAL BAMBINO ALL'ADULTO

## ISTRUZIONI PER L'USO

### **Geremia B. Bolli**

*Professore di Endocrinologia*

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

### **Ivana Rabbone**

*Professore Associato di Pediatria*

*Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale*

*Direttore SCU Pediatria, AOU "Maggiore della Carità" Novara*

## Indice

Viaggio nella terapia del diabete mellito di tipo 1 .....	<b>2</b>
Domande e risposte - Paziente adulto .....	<b>9</b>
Domande e risposte - Paziente pediatrico .....	<b>11</b>
Bibliografia .....	<b>12</b>

# Viaggio nella terapia del diabete mellito di tipo 1

*Sono passati cento anni dalla prima iniezione di insulina a un giovane paziente con diabete mellito di tipo 1 in chetoacidosi, Leonard Thompson, presso il Toronto General Hospital. Era il 23 gennaio 1922. Quel giorno ha segnato l'inizio della storia della terapia insulinica del diabete di tipo 1, grazie alla quale sono state salvate milioni e milioni di vite umane in tutto il mondo. Oggi l'occasione è quella di celebrare questo straordinario evento, e, al contempo, fare il punto sui progressi continui della terapia insulinica ottenuti nell'arco dei cento anni trascorsi. La produzione di nuove insuline, le nuove conoscenze sulla fisiologia dell'omeostasi glicemica e la terapia insulinica fisiologica, con i più recenti strumenti di controllo della glicemia, sono fra i traguardi più importanti raggiunti.*

## Storia della terapia insulinica

Per i primi trent'anni, dal 1922 al 1950, l'insulina usata in terapia era solo quella estrattiva da pancreas animale, e quindi ad azione "rapida". All'inizio degli anni '50 furono introdotte le prime insuline "ritardo", l'NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) e la Lenta, poi usate negli anni successivi in associazione con la rapida, sia nella stessa siringa aspirando da due flaconi diversi, sia poi come co-formulazione preconstituita (insulina premiscelata, con varie proporzioni rapida:ritardo), e somministrate due volte al dì, mattina e sera. Con il termine "medioevo" della terapia insulinica si intende il lungo periodo che va dal 1922 al 1950 (quando mancava l'insulina ritardo) e ancora fino al 1970-80, quando l'insulina ritardo allora introdotta veniva usata non come "basale" ma solo per comodità, per far risparmiare alle persone con diabete le tante iniezioni giornaliere di insulina rapida. Non si conoscevano ancora la fisiologia dell'omeostasi glicemica, il concetto di insulina "prandiale" e

"basale". Soprattutto mancava la possibilità pratica per le persone con diabete di misurare la glicemia, e la titolazione della dose di insulina era di conseguenza molto approssimativa. In quel periodo l'insulina veniva somministrata per trattare e prevenire la chetoacidosi, e non con l'obiettivo, come oggi accade, di mantenere una quasi-normoglicemia nelle 24 ore. In quel lungo periodo di tempo, i primi 60 anni di terapia insulinica, sono state sì salvate milioni di vite, ma l'allungamento della vita si tradusse nella frequente comparsa di complicanze micro- e macro-vascolari, anche gravi, a causa del cattivo controllo glicemico.

Con gli anni '80 inizia il "rinascimento" della terapia insulinica. Grazie alle conoscenze della fisiologia dell'omeostasi glicemica si arriva al concetto moderno della terapia "fisiologica", con rimpiazzo di insulina prandiale a ogni pasto e insulina ritardo per il bisogno inter-prandiale e notturno (terapia "*basal-bolus*"). L'avvento, all'inizio degli anni '80, della possibilità di misurare finalmente la glicemia nel sangue

capillare da parte delle persone con diabete, e quindi di titolare l'insulina prandiale e basale, consentì l'avvio dello studio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Il successo dello studio DCCT fu tale che venne interrotto in anticipo nel 1993, per motivi etici, essendo accumulata più che sufficiente evidenza che la quasi-normoglicemia fin dall'esordio del diabete di tipo 1 previene sostanzialmente la comparsa di complicanze micro-angiopatiche. Nei decenni successivi lo studio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) mostrò risultati analoghi per il rischio di complicanze macro-vascolari. I risultati degli studi DCCT/EDIC ci illuminano ancora oggi, e sono alla base del concetto moderno di normalizzare (o quasi) la glicemia in ogni persona con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi a qualunque età, e di mantenere il risultato del buon controllo glicemico il più a lungo possibile.

Ma, alla fine del secolo scorso, sono gli "analoghi" a sostituire l'insulina umana, per i noti vantaggi sul controllo glicemico. Gli analoghi rapidi consentono la comodità dell'iniezione flessibile al momento del pasto, riducendo l'attesa di 20-30 minuti necessaria con l'insulina umana, e migliorano la glicemia post-prandiale. Gli analoghi ad azione ritardo diventano disponibili nell'anno 2000 (glargine 100 U/mL), e assicurano una copertura di 24 ore senza i picchi d'azione notturna della NPH, che comportavano rischio di ipoglicemia e instabilità glicemica. Altri analoghi ritardo seguono a breve, come le insuline acilate (detemir, degludec), e da ultima la nuova insulina basale glargine 300 U/mL, che contiene la stessa molecola glargine della formulazione 100 U/mL, ma tre volte più concentrata.

La varietà delle opzioni di preparazioni insuliniche sul mercato a 100 anni dall'introduzione dell'insulina può essere analizzata in modo semplice come segue.

## Il bisogno di insulina prandiale

È l'insulina rapida necessaria a ogni pasto contenente carboidrati. Gli **analoghi ad azione rapida** sono le preparazioni insuliniche oggi raccomandate per tutte le persone con diabete. Esse entrano nel sangue dal sottocute più rapidamente rispetto all'insulina umana, e si possono pertanto iniettare con un intervallo più breve rispetto al pasto, a differenza di quello che avveniva con l'insulina umana. Ci sono tre diversi analoghi di insulina ad azione rapida (lispro, aspart e glulisina), ma gli effetti clinici sono sostanzialmente sovrapponibili.

## Il bisogno di insulina basale e le opzioni di scelta

L'**insulina basale** è quella da rimpiazzare fra i pasti e durante il digiuno notturno; in pratica copre le ore lasciate scoperte dall'insulina prandiale usata durante il giorno. L'insulina basale ha la funzione vitale di prevenire la chetoacidosi sopprimendo la lipolisi. Inoltre modula la produzione epatica di glucosio, e quindi controlla la glicemia a digiuno. Nelle 24 ore il bisogno di insulina basale è variabile, con un aumento nella seconda parte della notte e nelle prime ore del mattino ("fenomeno alba"), e una riduzione nel pomeriggio. Solo l'insulina basale erogata da un microinfusore, meglio se guidato da un sensore (sistemi automatizzati ibridi), può essere adatta a questa complessa esigenza fisiologica. L'insulina basale rimpiazzata con un'iniezione sottocute una volta al dì (meglio con l'uso delle preparazioni insuliniche basali di seconda generazione degludec o glargine 300 U/mL), genera un'attività costante e piatta nelle 24 ore, che richiede tuttavia un'attenta titolazione della dose per raggiungere l'obiettivo della normoglicemia a digiuno.

Fino all'anno 2000 l'unica insulina basale era l'NPH, poi del tutto abbandonata non appena si è reso disponibile l'analogo ad azione ritardato glargine (100 U/mL), che offriva i vantaggi di una maggiore durata d'azione e di un effetto più piatto rispetto a NPH. Rispetto a NPH, glargine ha consentito alle persone con diabete di migliorare il controllo glicemico con una sola iniezione al dì, grazie alla sua durata d'azione più lunga, e di rischiare meno l'ipoglicemia notturna per il suo effetto più piatto. Altri analoghi sono seguiti, in particolare l'insulina acilata detemir e, più recentemente, l'insulina di seconda generazione degludec, che ha durata d'azione più lunga e più piatta rispetto a detemir. L'ultima insulina basale a entrare in commercio è stata l'analogo ad azione protratta di seconda generazione glargine 300 U/mL.

## Glargine 300 U/mL

Glargine 300 U/mL contiene la stessa molecola di glargine contenuta nella formulazione 100 U/mL, ma tre volte più concentrata. Quindi la stessa dose, cioè le stesse unità di glargine sono contenute in un terzo del volume di glargine 100 U/mL. Sul piano pratico ciò è stato realizzato grazie all'invenzione di una **penna-siringa di alta precisione** in grado di erogare volumi minimi, di appena un terzo rispetto a quelli erogati dalle penne tradizionali per le stesse unità. Ciò che ha incuriosito molto quando glargine 300 U/mL è stata introdotta sul mercato sono le caratteristiche che la differenziano rispetto a glargine 100 U/mL, dato che entrambe le formulazioni contengono la stessa molecola di insulina glargine. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'iniezione nel s.c. delle stesse unità di insulina glargine contenute in un volume (sferico) più piccolo, vengono assorbite nel sangue capillare più lentamente, e pertanto il processo di assorbimento si prolunga di ore rispetto a

quello di glargine 100 U/mL. Glargine, sia nella formulazione 100 che 300 U/mL, è ugualmente solubile in fiala a pH acido, e ugualmente precipita a formare micro-aggregati sottocutanei al pH neutro del nostro corpo, con conseguente rallentamento dell'assorbimento nel s.c.. Ma la liberazione di monomeri di insulina e il loro assorbimento nel sangue avviene più o meno lentamente a seconda del volume iniettato, che, come detto, è minore per glargine 300 U/mL e maggiore per glargine 100 U/mL.

Questa teoria è stata validata da studi *in vivo*<sup>[1]</sup> che hanno dimostrato che la stessa dose di insulina glargine (0,4 U/kg) iniettata nell'uomo adulto ha una durata d'azione più lunga e un profilo più piatto quando l'insulina glargine viene somministrata alla concentrazione di 300 U/mL rispetto a 100 U/mL<sup>[1]</sup>.

Va tenuto presente che la più lunga permanenza nel s.c. di glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL comporta una maggiore esposizione all'azione proteolitica delle proteasi tissutali, con conseguente maggiore catabolismo. Infatti, nello studio citato<sup>[1]</sup>, la somministrazione della stessa dose di glargine 300 e 100 U/mL si traduceva in un'insulinemia nelle 24 ore più bassa e in un'attività insulinica più bassa con glargina 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL. Questa osservazione spiega la necessità clinica di usare una dose maggiore di glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL per avere un effetto simile sul controllo glicemico sia nel diabete di tipo 1<sup>[2]</sup> che di tipo 2<sup>[3]</sup>.

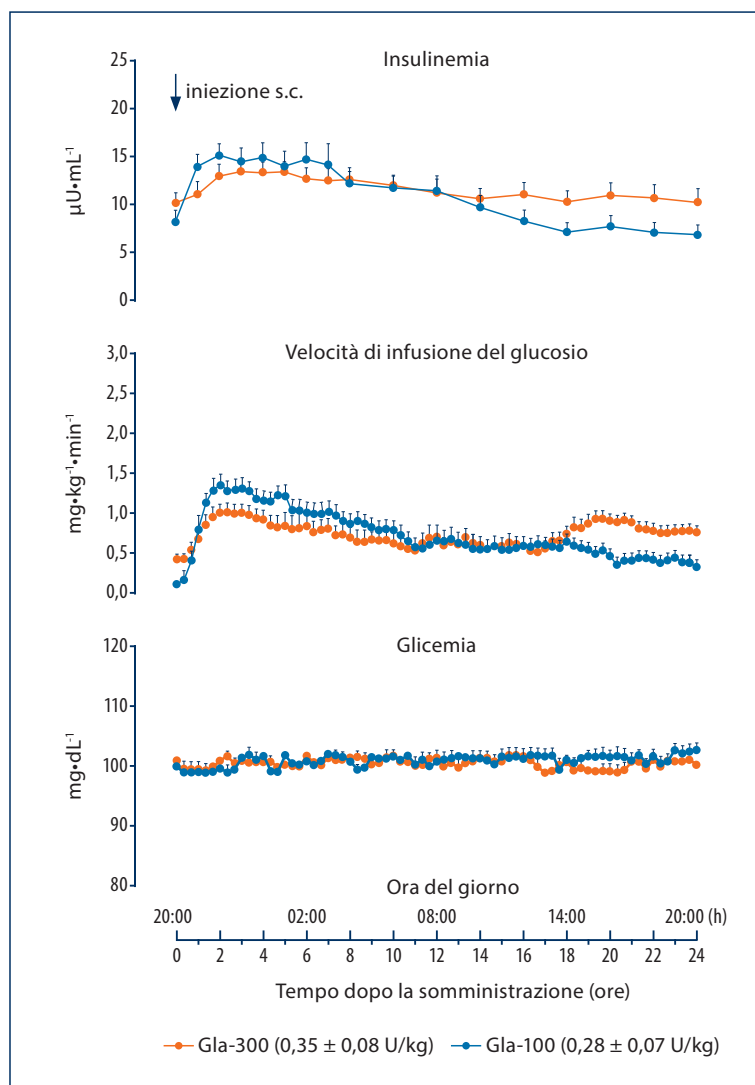
Dal momento che le dosi cliniche di glargine 300 U/mL impiegate dalle persone con diabete sono diverse da quelle di glargine 100 U/mL, il confronto fra le due formulazioni è stato ripetuto alle dosi effettivamente usate<sup>[4]</sup>. Dopo tre mesi di titolazione alla stessa glicemia a digiuno, la dose di glargine 300 U/mL era circa il 25% più alta rispetto a quella di glargine 100 U/mL, e si traduceva in un'azione più piatta nelle 24 ore e meno variabile, con minore attività notturna e



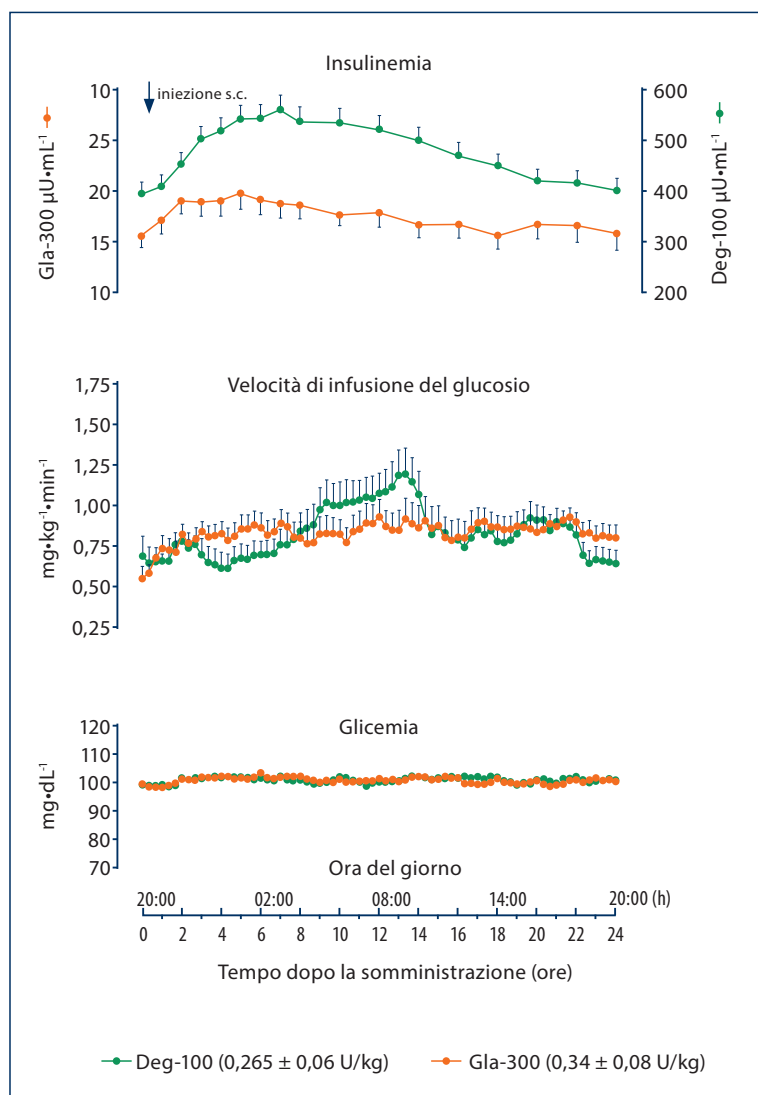
maggior attività nel secondo pomeriggio, rispetto a glargine 100 U/mL (**Figura 1**)<sup>[4]</sup>. Queste caratteristiche più fisiologiche di glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL sono alla base del minor rischio di ipoglicemia notturna e del miglior controllo glicemico nel tardo pomeriggio osservati nella pratica clinica con glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL. Glargine 300 U/mL è stata confrontata con glargine 100 U/mL in vari *trial* clinici (studi EDITION). Tre studi hanno riguardato il diabete di tipo 2, con persone in *basal-bolus* (EDITION 1)<sup>[5]</sup>, persone in sola terapia basale (EDITION 2)<sup>[6]</sup>, e persone non ancora tratta-

te con insulina (EDITION 3)<sup>[7]</sup>. Due altri studi hanno riguardato il diabete di tipo 1 dell'adulto (EDITION 4)<sup>[2]</sup> e del bambino (EDITION JUNIOR)<sup>[8]</sup>. Nel diabete di tipo 2, questi studi hanno dimostrato che glargine 300 U/mL assicura lo stesso controllo glicemico ottenuto con glargine 100 U/mL, ma con minor rischio di ipoglicemia, specialmente notturna. Anche nel diabete di tipo 1, sia dell'adulto che del bambino, il controllo glicemico è assicurato da glargine 300 U/mL alla pari di glargine 100 U/mL, con un minor rischio di ipoglicemia nei primi due mesi di trattamento (fase di titolazione). Glargine 300 U/mL riduce il rischio di ipoglicemia grave rispetto a glargine 100 U/mL nel diabete di tipo 1<sup>[9]</sup>. Nel loro complesso questi dati indicano che le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, più fisiologiche per glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL, si traducono in un beneficio clinico nelle persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2, con maggiore sicurezza e flessibilità, e minor rischio di ipoglicemia.

Glargine 300 U/mL è stata confrontata anche con degludec 100 U/mL in persone con diabete di tipo 1. Le dosi cliniche più alte di glargine 300 U/mL hanno dimostrato un'attività simile nelle 24 ore, ma con minore variabilità di azione rispetto a degludec (**Figura 2**)<sup>[10]</sup>. Uno studio clinico di confronto fra glargine 300 U/mL e degludec, condotto nel diabete di tipo 2, ha dimostrato che glargine 300 U/mL è non inferiore a degludec nel raggiungere e mantenere il controllo glicemico, e offre il vantaggio di un minor rischio di ipoglicemia nella fase di titolazione, similmente a quanto osservato nel diabete di tipo 1<sup>[11]</sup>.



**Figura 1** – Insulinemia (in alto) e azione insulinica (al centro) dopo iniezione di dosi cliniche di glargine 300 U/mL e glargine 100 U/mL in persone con diabete di tipo 1. Adattata da<sup>[4]</sup>.



**Figura 2** - Insulinemia (in alto) e azione insulinica (al centro) dopo iniezione di dosi cliniche di glargine 300 U/mL e degludec 100 U/ml in persone con diabete di tipo 1. Adattata da<sup>[10]</sup>.

## Glargine 300 U/mL e indicazione pediatrica

La gestione del diabete di tipo 1 nei bambini e negli adolescenti è particolarmente complessa. Gli episodi di ipoglicemia sono gli eventi avversi più frequenti e severi del diabete di tipo 1 nella popolazione pediatrica, e rappresentano un ostacolo importante al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale<sup>[12]</sup>. Il timore di ipoglicemia, soprattutto notturna, può comportare un sotto-dosaggio dell'insulina, esponendo

il paziente al rischio di iperglicemia e chetosi, con possibile progressione verso la chetoacidosi diabetica, che rappresenta tuttora la causa principale di mortalità nei pazienti con durata di malattia <15 anni, soprattutto in presenza di un controllo glicemico cronicamente inadeguato<sup>[13]</sup>.

Un'insulina basale sicura e affidabile, in grado di garantire una copertura completa nelle 24 ore con una singola dose, e uno schema di dosaggio flessibile sono gli elementi chiave per la gestione dei pazienti pediatrici e per la loro aderenza alla terapia.

L'insulina *long-acting* glargine 100 U/mL, considerata il *gold standard* tra le insuline basali, è approvata per il trattamento dei pazienti pediatrici negli Stati Uniti e in Europa<sup>[14]</sup>. Anche l'insulina glargine 300 U/mL, già registrata per il trattamento del diabete di tipo 1 e 2 nell'adulto, è stata recentemente approvata per la popolazione pediatrica<sup>[15]</sup>, dopo che lo studio EDITION JUNIOR ne ha confermato il favorevole rapporto rischio/beneficio anche in questa fascia d'età<sup>[8]</sup>. Nei pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 lo studio EDITION JUNIOR ha di-

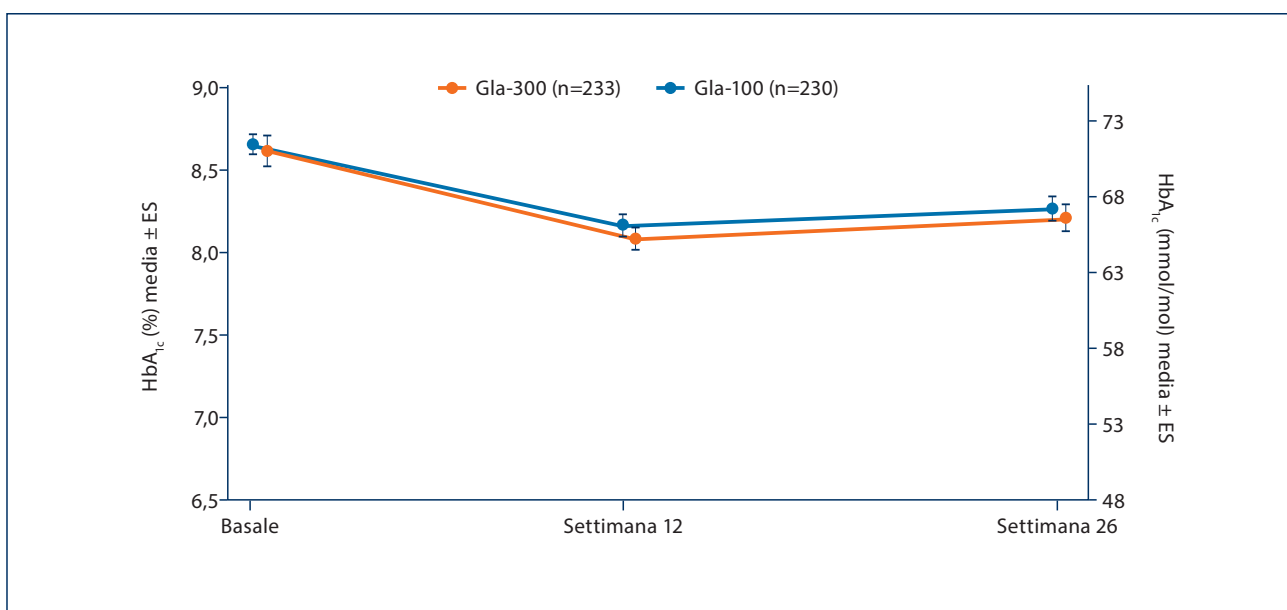
mostrato infatti la non inferiorità di glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL in termini di riduzione dell'HbA1c, della glicemia a digiuno e della frequenza di ipoglicemia<sup>[8]</sup>. Lo studio, controllato, randomizzato, in aperto, ha incluso 463 pazienti con diabete di tipo 1 da almeno 1 anno (HbA1c tra 7,5 e 11%), di età compresa tra 6 e 17 anni, trattati con glargine 100 U/mL (n=230) o glargine 300 U/mL (n=233) per 26 settimane, seguite da un ulteriore periodo di 26 settimane di trattamento e da 4 settimane di follow-up<sup>[8]</sup>. L'impiego di glargine 300 U/mL somministrato una volta al giorno si è associato



a una riduzione di HbA1c e di FPG dal basale alla settimana 26 simile rispetto a glargine 100 U/mL, dimostrando la non inferiorità di glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL (**Figura 3**). Nel complesso, l'incidenza di ipoglicemia di qualsiasi categoria è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento, con il 97,9% dei pazienti nel gruppo glargine 300 U/mL e il 98,2% nel gruppo glargine 100 U/mL che hanno riportato almeno un evento. Allo stesso modo, l'ipoglicemia notturna è risultata paragonabile nei gruppi di trattamento, mentre la percentuale dei pazienti che hanno riportato un'ipoglicemia grave è risultata numericamente inferiore nei pazienti trattati con glargine 300 U/mL rispetto a quelli trattati con glargine 100 U/mL (6,4 vs 8,8%). Analogamente, la percentuale dei pazienti che hanno riportato un'iperglicemia con chetosi durante i 6 mesi di trattamento è risultata inferiore nei pazienti trattati con glargine 300 U/mL rispetto a quelli trattati con glargine 100 U/mL (6,4 vs 11,8%)<sup>[8]</sup>. Il numero di eventi avversi è stato simile tra i gruppi di trattamento (65,2 vs 65,8%), e non sono stati rilevati problemi di sicurezza<sup>[8]</sup>.

Nell'insieme, i risultati dello studio EDITION

JUNIOR hanno dimostrato che glargine 300 U/mL è sovrapponibile a glargine 100 U/mL quando utilizzata in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 in associazione all'insulina prandiale, sebbene il minor numero di ipoglicemie gravi osservate con glargine 300 U/mL suggerisca un certo beneficio in termini di rischio ipoglicemico, che andrebbe confermato da nuove evidenze. Si tratta comunque di un risultato importante, considerando le possibili complicanze associate all'ipoglicemia, quali alterazioni della risposta autonoma, perdita di coscienza, coma e convulsioni, alle quali si aggiungono in età pediatrica alterazioni della memoria spaziale e un rischio aumentato di morte in culla<sup>[8]</sup>. Tale risultato è stato confermato da una metanalisi degli studi EDITION JUNIOR, EDITION JP1 e EDITION 4, che ha evidenziato un rischio significativamente inferiore di ipoglicemia severa con glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100 U/mL dal basale al mese 6, con una riduzione particolarmente marcata durante le prime 8 settimane di trattamento, suggerendo che glargine 300 U/mL può essere utile per limitare il rischio di ipoglicemia severa soprattutto durante la fase di titolazione della dose<sup>[9]</sup>.



**Figura 3.** Studio EDITION JUNIOR: valori di HbA1c registrati al basale e dopo 26 settimane di trattamento con glargine 300 U/mL o glargine 100 U/mL. Adattata da<sup>[8]</sup>.

D'altra parte, la percentuale inferiore di pazienti con episodi di iperglicemia con chetosi osservata con glargine 300 U/mL nell'ambito dello studio EDITION JUNIOR suggerisce che questo analogo può garantire un controllo glicemico uniforme e continuo nell'arco delle 24 ore<sup>[8]</sup>. Ciò è particolarmente importante nei bambini e negli adolescenti, nei quali uno stretto controllo glicemico può ritardare lo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari. Inoltre, la minimizzazione del rischio di iperglicemia è importante per ridurre altre potenziali complicanze osservate in età pediatrica, quali alterazioni della sostanza bianca e della sostanza grigia cerebrali<sup>[8]</sup>. Analogamente a quanto già osservato nella popolazione adulta, l'aumento della dose giornaliera di insulina basale, lievemente superiore per glargine 300 U/mL rispetto a glargine 100

U/mL (0,15 U/kg vs 0,08 U/kg) riflette la differenza in termini di biodisponibilità tra i due analoghi<sup>[8]</sup>. Nella pratica clinica ciò si traduce in un aumento del 20-25% del dosaggio giornaliero basale quando si passa da un analogo di prima generazione a insulina glargine 300 U/mL. Sebbene non siano disponibili dati specifici nella popolazione pediatrica, i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche condotte su glargine 300 U/mL indicano che le riduzioni dell'HbA1c erano non inferiori a quelle dell'insulina glargine 100 unità/mL indipendentemente dall'orario di somministrazione (al mattino o alla sera). Il miglioramento dell'HbA1c non era inoltre influenzato da sesso, etnia, età, durata del diabete (<10 anni e ≥10 anni), valore basale dell'HbA1c (<8% o ≥8%) o indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) basale<sup>[15]</sup>.



## DOMANDE E RISPOSTE



### Paziente adulto

- 1. *Insulina glargine 300 U/mL va somministrata alla sera, come insulina glargine 100 U/mL, oppure si può iniettarla anche in altri momenti della giornata?***

Glargine 300 U/mL presenta un profilo più piatto rispetto a glargine 100 U/mL, e pertanto si può somministrare indifferentemente, a qualunque ora. Sono la comodità della persona con diabete e la sua preferenza a indicare l'orario più opportuno di somministrazione.

- 2. *Quando è opportuno passare da insulina glargine 100 U/mL a glargine 300 U/mL?***

Se una persona con diabete è ben compensata con glargine 100 U/mL, può mantenere la terapia in corso. Tuttavia, il rischio di ipoglicemia notturna aumenta con la durata del diabete e pertanto è preferibile che le persone con diabete di tipo 1, che hanno tutte una fragilità per l'ipoglicemia, siano convertite all'insulina di seconda generazione, più sicura, glargine 300 U/mL. In questa conversione è importante che la dose di glargine 300 U/mL sia aumentata rispetto a quella di glargine 100 U/mL, adeguandola al *target* glicemico desiderato. Solo la dose pienamente titolata di glargine 300 U/mL può dare un controllo glicemico migliore.

- 3. *Il fatto che insulina glargine 300 U/mL richieda una dose maggiore vuol dire che questa è un'insulina più debole, che crea più iperinsulinismo?***

Glargine 300 U/mL non è più "debole" rispetto a glargine 100 U/mL. Per esempio, quando le stesse unità delle due glargine vengono somministrate e.v., l'effetto farmacodinamico è lo stesso, a conferma dell'equivalenza fra le due formulazioni. È la via di somministrazione s.c. che fa la differenza: a causa della maggiore degradazione locale di glargine 300 U/mL, la dose maggiore somministrata compensa la quota insulinica catabolizzata nel tessuto sottocutaneo, che non entra in circolo. La dose maggiore di glargine 300 U/mL non dà quindi iperinsulinismo, perché la quantità di insulina aggiuntiva non entra nel sangue, ma viene degradata localmente dopo somministrazione s.c.

- 4. *Come si titola insulina glargine 300 U/mL?***

Data la maggiore durata d'azione, l'equilibrio farmacocinetico (*steady state*) e farmacodinamico si raggiunge dopo tre giorni dalla variazione di una dose. Quindi la titolazione va fatta non prima di tre giorni dal cambio di dose.

Completata la titolazione, è importante mantenere la dose di glargine 300 U/mL costante di giorno in giorno, non aumentare o ridurre a seconda, per esempio, della glicemia prima di

andare a letto. Se questa glicemia fosse bassa o alta, va corretta (zucchero o 1-2 U di insulina rapida) senza modificare la dose di glargine 300 U/mL. La miglior verifica della corretta dose di glargine 300 U/mL (come di ogni insulina basale) si ottiene visionando il profilo del glucosio misurato dal sensore durante la notte.

---

**5. Quali sono le differenze tra insulina glargine 300 U/mL e insulina degludec?**

Sono insuline simili, sebbene non siano ad oggi ancora disponibili confronti clinici diretti a lungo termine. Tuttavia si può anticipare una differenza fra glargine 300 U/mL e degludec, e cioè l'effetto dell'aumento di dose durante la titolazione. Quando si aumenta la dose di 1 U di insulina, rispetto all'effetto di 1 U di degludec, con glargine 300 U/mL l'effetto è solo di 0,75 U. Questo significa che glargine 300 U/mL è più maneggevole, più adatta a persone molto insulino-sensibili per giovane età e/o basso peso.

---

**6. In quali pazienti è più indicata l'insulina basale glargine 300 U/mL e in quali l'insulina degludec?**

La principale differenza fra le due insuline è la diversa biodisponibilità. Glargine 300 U/mL ha una minore biodisponibilità, e quindi le stesse unità hanno un effetto farmacodinamico ridotto rispetto a degludec. Questo aspetto è ciò che avvantaggia glargine 300 U/mL nella titolazione, che è più "soft" rispetto a degludec, dal momento che l'aumento di uno stesso numero di unità corrisponde a un effetto inferiore per glargine 300 U/mL. Si può pensare che, mentre le due insuline sono simili riguardo a profilo piatto, lunga durata d'azione e flessibilità, glargine 300 U/mL è più indicata nelle persone che hanno un fabbisogno più basso e che sono più insulino-sensibili, come in genere sono i pazienti con diabete di tipo 1, *in primis* il bambino.

---



## DOMANDE E RISPOSTE



### Paziente pediatrico

#### 1. *Si può utilizzare l'insulina glargine 300 U/mL nei bambini e da quale età?*

Lo studio EDITION JUNIOR ha dimostrato che glargine 300 U/mL è sicura ed efficace anche nei bambini con diabete di tipo 1, nei quali può essere utilizzata a partire dai 6 anni di età.

#### 2. *Glargine 300 U/mL può essere d'aiuto nei pazienti adolescenti non perfettamente complianti?*

Glargine 300 U/mL, avendo un profilo farmacocinetico e farmacodinamico più prolungato e piatto, permette una maggiore copertura del fabbisogno insulinico giornaliero, anche in quell'età in cui la situazione ormonale comporta una certa variabilità e instabilità glicemica. Peraltro è dimostrato come riduca gli episodi di iperglicemia con chetosi, che sono frequenti in età adolescenziale.

#### 3. *Qual è l'orario preferibile di somministrazione di glargine 300 U/mL nel bambino?*

Gli studi dimostrano come glargine 300 U/mL sia efficace e sicura indipendentemente dall'orario di somministrazione (mattutino o serale) e ciò è molto importante nell'età pediatrica, in cui normalmente l'analogo di prima generazione viene somministrato solo al mattino nei soggetti prepuberi per coprire il "fenomeno tramonto", o solo alla sera (*bed-time*) nei puberi per coprire il "fenomeno alba".

#### 4. *Come viene calcolata la dose iniziale di insulina glargine 300 U/mL e come deve essere titolata?*

Si deve considerare un aumento del fabbisogno di insulina basale del 20-25% rispetto all'analogo di prima generazione, e si modula il dosaggio sulla base della glicemia al risveglio. Anche in età pediatrica l'utilizzo del monitoraggio glicemico in continuo può aiutare il diabetologo pediatrico nella titolazione.

#### 5. *Glargine 300 U/mL può essere utilizzata fin dall'esordio della malattia?*

Non ci sono controindicazioni all'utilizzo di glargine 300 U/mL fin dall'esordio. Peraltro, essendo per le sue caratteristiche di biodisponibilità più flessibile e "soft" rispetto all'altro analogo lento di seconda generazione, permette una titolazione più facile e controllata anche nel periodo immediatamente successivo all'esordio, in cui l'insulino-sensibilità aumenta, soprattutto nella fase di remissione clinica della malattia (anche definita "luna di miele").

## Bibliografia

1. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, et al. New insulin glargine 300 Units · mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL<sup>-1</sup>. *Diabetes Care* 2015;38(4):637-43.
2. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). *Diabetes Obes Metab* 2018;20(1):121-128.
3. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(9):859-67.
4. Porcellati F, Lucidi P, Candeloro P, Cioli P, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Modulation of Hepatic Glucose Production With Insulin Glargine U300 and Glargine U100 at Steady State With Individualized Clinical Doses in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(1):85-92.
5. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, 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 hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755–2762.
6. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, 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.
7. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 386–394.
8. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, Franco DR, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1512-1519.
9. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1880-1885.
10. Lucidi P, Candeloro P, Cioli P, Marinelli Andreoli A, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Head-to-Head Comparison of Clinical, Equivalent Doses of Insulin Glargine 300 units · mL<sup>-1</sup> and Insulin Degludec 100 units · mL<sup>-1</sup> in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(1):125-132.
11. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018;41(10):2147-2154.
12. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 180-192.
13. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): 155-177.
14. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): 115-135.
15. Toujeo RCP. <https://www.aifa.gov.it/>



# Toujeo<sup>®</sup>

insulina glargine 300U/mL

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Toujeo 300 unità/ml SoloStar soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. Toujeo 300 unità/ml DoubleStar soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni ml contiene 300 unità di insulina glargine\* (equivalenti a 10,91 mg). Penna SoloStar. Ogni penna contiene 1,5 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 450 unità. Penna DoubleStar. Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 900 unità. \* L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICA.** Soluzione iniettabile (iniezione). Soluzione limpida ed incolore.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento del diabete mellito negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. Toujeo è un'insulina basale da somministrare una volta al giorno a qualsiasi ora della giornata, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno. Il regime posologico (dose e tempi di somministrazione) deve essere adattato in base alla risposta individuale. Nel diabete mellito di tipo 1, Toujeo deve essere associato ad insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, Toujeo può essere somministrato anche insieme ad altri medicinali anti-iperlipidemicici. La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità si riferiscono solo a Toujeo e non corrispondono alle unità internazionali (UI) né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Flessibilità nell'orario di somministrazione. Quando necessario, i pazienti possono assumere Toujeo fino a 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione abituale (vedere paragrafo 5.1). Ai pazienti che dimenticano una dose, si consiglia di controllare la glicemia e di riprendere quindi lo schema posologico una volta al giorno. I pazienti devono essere informati di non iniettare una dose doppia per compensare una dose dimenticata. Inizio del trattamento. Pazienti con diabete mellito di tipo 1. Toujeo deve essere usato una volta al giorno con l'insulina prandiale, e richiede aggiustamenti individuali della dose. Pazienti con diabete mellito di tipo 2. La dose iniziale raccomandata è di 0,2 unità/kg, seguita da aggiustamenti individuali della dose. Passaggio tra insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo. L'insulina glargine 100U/ml e Toujeo non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili. • Quando si passa da insulina glargine 100U/ml a Toujeo, ciò può essere effettuato sulla base di unità per unità, ma una dose più alta di Toujeo (approssimativamente 10-18%) potrebbe essere necessaria per raggiungere gli intervalli prefissati per i livelli di glicemia. • Quando si passa da Toujeo a insulina glargine 100U/ml, la dose dovrebbe essere ridotta (approssimativamente del 20%) per ridurre il rischio di ipoglicemia. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina all'altro e nelle prime settimane successive. Passaggio da altre insuline basali a Toujeo. Quando si passa da un regime terapeutico a base di un'insulina ad azione intermedia o a lunga durata ad un regime con Toujeo, può essere necessario un cambiamento della dose di insulina basale e il trattamento anti-iperlipidemicico concomitante può richiedere aggiustamenti (dose e tempi di somministrazione delle insuline regolari aggiuntive o di analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali anti-iperlipidemicici non insulinici). • Il passaggio da insuline basali, somministrate una volta al giorno, a Toujeo somministrato una volta al giorno può essere effettuato da unità ad unità in base alla dose di insulina basale precedente. • In caso di passaggio da insuline basali somministrate due volte al giorno a Toujeo somministrato una volta al giorno, la dose iniziale raccomandata di Toujeo è pari all'80% della dose totale di insulina basale che viene interrotta. I pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina con Toujeo. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. Può verificarsi che in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose. L'aggiustamento della dose può essere necessario anche in caso, ad esempio, di cambiamenti nel peso del paziente o nel suo stile di vita, nell'orario di somministrazione o se si verificano altre circostanze che possono causare un' aumentata sensibilità all'ipoglicemia o all'iperlipidemia (vedere paragrafo 4.4). Passaggio da Toujeo a insuline basali. Si raccomanda supervisione medica con controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina all'altro e nelle prime settimane successive. Fare riferimento alle informazioni di prescrizione del medicinale al quale il paziente sta passando. Popolazioni particolari. Toujeo può essere usato negli anziani e in pazienti con insufficienza renale ed epatica, in adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età. Popolazione anziana (≥ 65 anni). Negli anziani il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante del fabbisogno insulinico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Insufficienza renale. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il fabbisogno insulinico può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico (vedere paragrafo 4.8). Insufficienza epatica. È possibile che in pazienti affetti da insufficienza epatica il fabbisogno insulinico diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. Popolazione pediatrica. Toujeo può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 6 anni sulla base degli stessi principi adottati per i pazienti adulti (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Quando si passa dall'insulina basale a Toujeo, la riduzione della dose di insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale, al fine di mimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia di Toujeo nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione. Toujeo è esclusivamente per uso sottocutaneo. Toujeo viene somministrato per via sottocutanea, mediante iniezione nella parete addominale, nel deltoide o nella coscia. È necessario sottoporre a rotazione i siti di iniezione all'interno di una data area tra un'iniezione e la successiva per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Toujeo non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata

d'azione prolungata di Toujeo dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia. Toujeo non deve essere usato in pompe di infusione per insulina. Toujeo è disponibile in due penne pre-riempite. La finestrella della dose mostra il numero di unità di Toujeo da iniettare. Le penne pre-riempite Toujeo SoloStar e Toujeo DoubleStar sono state progettate in modo specifico per Toujeo, per entrambe le penne non è richiesto alcun calcolo della dose. Prima di utilizzare la penna pre-riempita Toujeo SoloStar o la penna pre-riempita Toujeo DoubleStar è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6). Con la penna pre-riempita Toujeo SoloStar può essere iniettata una dose di 1-80 unità per singola iniezione, con incrementi di 1 unità. Con la penna pre-riempita Toujeo DoubleStar può essere iniettata una dose di 2-160 unità per singola iniezione, con incrementi di 2 unità. Quando si cambia da Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, se la dose precedente del paziente era un numero dispari (per esempio 23 unità), allora la dose deve essere aumentata o diminuita di 1 unità (per esempio 24 o 22 unità). Toujeo DoubleStar penna pre-riempita è raccomandata per pazienti che richiedono almeno 20 unità al giorno (vedere paragrafo 6.6). Toujeo non deve essere prelevato dalla cartuccia della penna pre-riempita Toujeo SoloStar o della penna pre-riempita Toujeo DoubleStar con una siringa, in tal caso potrebbe verificarsi un sovradosaggio grave (vedere paragrafi 4.4, 4.9 e 6.6). Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4 e 6.6). Per prevenire la possibile trasmissione di malattie le penne di insulina non devono essere mai condivise con nessun altro, anche quando l'ago è stato cambiato (vedere paragrafo 6.6).

**4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Tracciabilità. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati. Toujeo non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda invece l'insulina regolare somministrata per via endovenosa. Se il controllo glicemico è insufficiente o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono valutare l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose. Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Ipoipoglicemia. Il tempo di insorgenza degli episodi di ipoglicemia dipende dal profilo di azione dell'insulina utilizzata e può quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. Si devono prendere precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio, in pazienti con stenosi significative delle arterie coronarie o dei vasi sanguigni che irrora il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia). I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia diminuiscono. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti: • con marcato miglioramento del controllo glicemico, • nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente, • anziani, • che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana, • con neuropatia autonoma, • con una lunga storia di diabete, • che soffrono di disturbi psichiatrici, • che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5). Tali situazioni possono provocare ipoglicemia grave (e possibile perdita di coscienza) prima che il paziente ne sia consapevole. L'effetto prolungato dell'insulina glargine può ritardare il recupero dall'ipoglicemia. Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia. L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Questi fattori includono: • variazione dell'area di iniezione, • miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress), • esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato, • disturbi intercorrenti (ad esempio, vomito, diarrea), • assunzione inadeguata di cibo, • omissione di pasti, • consumo di alcool, • disturbi non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza corticosurrenale o dell'ipofisi anteriore), • trattamento concomitante con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio tra insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo. Poiché l'insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo non sono bioequivalenti e non sono interscambiabili, il passaggio potrebbe richiedere un cambiamento nella dose e deve essere fatto sotto stretto controllo medico.

Passaggio tra altre insuline e Toujeo. Il passaggio di un paziente tra un altro tipo o marca di insulina e Toujeo deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di dosaggio, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata d'azione, ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione possono rendere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Malattie intercorrenti. Le malattie intercorrenti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni, e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. Il fabbisogno insulinico di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, se pure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai sospendere completamente la somministrazione di insulina.

Anticorpi anti-insulina. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

Associazione di Toujeo e pioglitazone. Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone è stato usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si valuta il trattamento con l'associazione pioglitazone e Toujeo. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento dei sintomi cardiaci.

Prevenzione di errori terapeutici. Sono stati riportati errori terapeutici in cui altre insuline, in particolare insuline ad azione rapida, sono state accidentalmente somministrate al posto di insuline ad azione prolungata. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori terapeutici fra Toujeo e altre insuline (vedere paragrafo 6.6). Per evitare errori di dosaggio e potenziale sovradosaggio, i pazienti devono essere istruiti a non utilizzare mai una siringa per prelevare Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) dalla penna pre-riempita Toujeo SoloStar o dalla penna pre-riempita

Toujeo DoubleStar (vedere paragrafi 4.9 e 6.6). Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. I pazienti devono essere istruiti a non riutilizzare gli aghi. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio. Nell'eventualità di un ago ostruito, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nel punto 3 delle istruzioni per l'uso allegate al foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6). I pazienti devono verificare visivamente il numero di unità selezionate sul contatore delle dosi della penna. È necessario informare, i pazienti non vedenti o ipovedenti, di chiedere aiuto/assistenza ad altre persone dotate di vista buona e addestrate all'uso del dispositivo insulinico. Vedere anche il paragrafo 4.2 "Modo di somministrazione".

**Eccipienti.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente "senza sodio".

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Numerose sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine. Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali anti-iperlipidemicici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati e antibiotici sulfonamidi. Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni e progestinici, derivati della fenotiazina, somatropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio, epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio, clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi. Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia. Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Gravidanza. Non esiste esperienza clinica sull'uso di Toujeo in donne in gravidanza. Per l'insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte con un medicinale contenente insulina glargine 100 unità/ml) indica che l'insulina glargine non causa effetti avversi specifici sulla gravidanza né specifiche malformazioni o tossicità fetale/neonatale. I dati sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva. L'uso di Toujeo durante la gravidanza può essere considerato, se necessario. È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un buon controllo metabolico durante tutto il corso della gravidanza, per prevenire esiti avversi associati ad iperglicemia. Il fabbisogno di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, il fabbisogno di insulina diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale. Allattamento. Non è noto se l'insulina glargine sia escreta nel latte materno. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato/bambino allattato dato che l'insulina glargine, in quanto peptide, è digerita nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano. Le donne che allattano al seno possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta. Fertilità. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

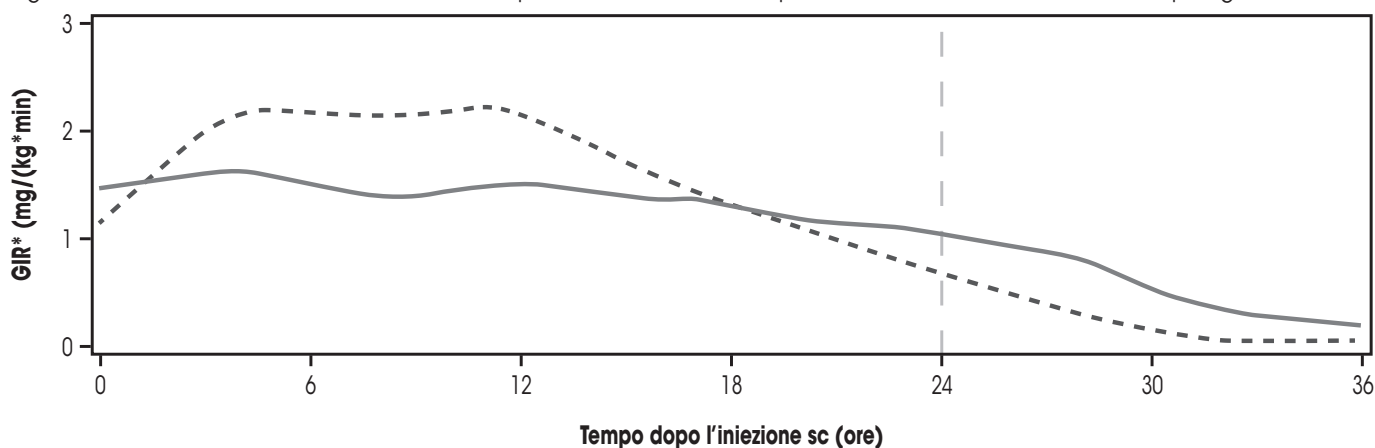
**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio, alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari). È opportuno consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano, in particolare a coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati.** Riassunto del profilo di sicurezza. Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici condotti con Toujeo (vedere paragrafo 5.1) e durante l'esperienza con insulina glargine 100 unità/ml. L'ipoglicemia, che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto al fabbisogno. Tabella delle reazioni avverse. Le seguenti reazioni avverse correlate osservate negli studi clinici sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ; non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoipoglicemia					
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia	
Patologie dell'occhio				Compromissione della visione Retinopatia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Lipoipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosi cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nel sito d'iniezione		Edema		

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Disturbi del metabolismo e della nutrizione. Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o gravi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione ed i relativi sintomi. Disturbi del sistema immunitario. Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (e all'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita. Negli studi clinici con Toujeo in pazienti adulti, l'incidenza di reazioni allergiche era simile nei pazienti trattati con Toujeo (5,3%) e nei pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml (4,5%). Patologie dell'occhio. Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino. Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Si può verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito d'iniezione, che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito d'iniezione all'interno di una data area di iniezione può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni (vedere paragrafo 4.4). Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione. Reazioni nel sito d'iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline nel sito d'iniezione di solito si risolve nel giro di alcuni giorni o settimane. Negli studi di Toujeo in pazienti adulti, l'incidenza di reazioni nel sito d'iniezione era simile nei pazienti trattati con Toujeo (2,5%) e nei pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml (2,8%). Raramente l'insulina può causare edema, in particolare se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva. Popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di Toujeo sono state dimostrate in uno studio in bambini di età compresa tra 6 e meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale (vedere paragrafo 5.1). I dati di sicurezza dello studio clinico non sono disponibili per i bambini sotto i 6 anni. Altre popolazioni speciali. In base ai risultati degli studi clinici, il profilo di sicurezza di Toujeo nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale è simile a quello della popolazione generale (vedere paragrafo 5.1). Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio. Sintomi.** Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia grave, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita. **Trattamento.** Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico. Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici o compromissione neurologica possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati prolungato e tenere sotto osservazione il paziente, poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, a lunga durata d'azione. Codice ATC: A10A E04. Meccanismo d'azione. L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assorbimento periferico di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica. Effetti farmacodinamici. L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana progettato per avere bassa solubilità a pH neutro. A pH 4 l'insulina glargine è completamente solubile. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di un precipitato, dal quale sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Come osservato in studi con clamp euglicemico in pazienti con diabete di tipo 1, l'effetto ipoglicemizzante di Toujeo, è più stabile e prolungato rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml dopo iniezione sottocutanea. La Figura 1 illustra i risultati di uno studio di crossover su 18 pazienti con diabete tipo 1 condotto per un massimo di 36 ore dopo l'iniezione. L'effetto di Toujeo superava le 24 ore (fino a 36 ore) a dosi clinicamente rilevanti. Il rilascio più prolungato di insulina glargine dal precipitato di Toujeo

Figura 1: Profilo di attività allo stato stazionario in pazienti con diabete di tipo 1 in uno studio di 36 ore con clamp euglicemico.



Trattamento — Toujeo 0,4 unità/kg - - - - - Insulina glargine (100 unità/ml) 0,4 unità/kg

\*GIR: velocità di infusione del glucosio: determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli plasmatici di glucosio (valori medi orari). La durata del periodo di osservazione era di 36 ore.



rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml è attribuibile alla riduzione del volume di iniezione di due terzi, che determina un'area superficiale inferiore del precipitato. L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2). Legame ai recettori insulinici: studi *in vitro* indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore dell'insulina umana è simile a quella dell'insulina umana. Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana. La concentrazione terapeutica totale di insulina (insulina glargine e suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella necessaria per l'occupazione semi massimale del recettore IGF-1 e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte del recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con Toujeo, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1. Uno studio di farmacologia clinica ha dimostrato che l'insulina glargine e l'insulina umana per via endovenosa sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'attività fisica e da altre variabili. Efficacia e sicurezza clinica. L'efficacia e la sicurezza clinica complessive di Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) una volta al giorno sul controllo glicemico sono state confrontate con quelle dell'insulina glargine 100 unità/ml una volta al giorno in studi in aperto, randomizzati, con controllo attivo, paralleli, della durata massima di 26 settimane, che hanno incluso 546 pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2.474 pazienti con diabete mellito di tipo 2 (Tabelle 1 e 2). I risultati di tutte le sperimentazioni cliniche condotte su Toujeo indicano che le riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> dal basale alla conclusione dello studio erano non inferiori a quelle dell'insulina glargine 100 unità/ml. Le riduzioni del glucosio plasmatico alla fine della sperimentazione con Toujeo erano simili a quelle osservate con insulina glargine 100 unità/ml, con una riduzione più graduale durante il periodo di titolazione nel caso di Toujeo. Il controllo glicemico era simile se Toujeo veniva somministrato una volta al giorno al mattino o alla sera. Il miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> non era influenzato da sesso, etnia, età, durata del diabete (<10 anni e ≥10 anni), valore basale dell'HbA<sub>1c</sub> (<8% o ≥8%) o indice di massa corporea (body mass index, BMI) basale. Alla fine di queste sperimentazioni "treat-to-target", una dose più alta del 10-18% è stata osservata nel gruppo Toujeo rispetto al gruppo di riferimento, a seconda della popolazione di pazienti e della terapia concomitante. I risultati delle sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che l'incidenza di ipoglicemia confermata (in qualsiasi momento del giorno e della notte) era inferiore nei pazienti trattati con Toujeo rispetto ai pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml, in pazienti con diabete di tipo 2 trattati in associazione con medicinali anti-iperglicemici non insulinici o insulina prandiale. La superiorità di Toujeo rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml nel ridurre il rischio di ipoglicemia notturna confermata è stata dimostrata in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basale in associazione a medicinali anti-iperglicemici non insulinici (riduzione del rischio del 18%) o insulina prandiale (riduzione del rischio del 21%) durante il periodo settimana 9 fino alla fine dello studio. In generale, questi effetti sul rischio di ipoglicemia sono stati osservati coerentemente a prescindere dall'età, dal sesso, dal BMI e dalla durata del diabete (<10 anni e ≥10 anni) nei pazienti trattati con Toujeo rispetto ai pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml. Nei pazienti con diabete di tipo 1 l'incidenza di ipoglicemia era simile nei pazienti trattati con Toujeo rispetto ai pazienti trattati con insulina glargine 100 unità/ml (Tabella 3).

Tabella 1: Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 1

<b>26 settimane di trattamento</b>		
	<b>Toujeo</b>	<b>IGlar</b>
Trattamento in associazione con	Analogo dell'insulina prandiale	
Numero di soggetti trattati (mITT <sup>a</sup> )	273	273
<b>HbA<sub>1c</sub></b>		
Media basale	8,13	8,12
Variazione media aggiustata rispetto al basale	- 0,40	- 0,44
Differenza media aggiustata <sup>b</sup>	0,04 [da - 0,098 a 0,185]	
<b>Dose totale di insulina<sup>c</sup> (U/kg)</b>		
Media basale	0,32	0,32
Variazione media rispetto al basale	0,15	0,09
<b>Peso corporeo<sup>d</sup> (kg)</b>		
Media basale	81,89	81,80
Variazione media rispetto al basale	0,46	1,02

IGlar: insulina glargine 100 unità/ml

<sup>a</sup> mITT: *intention-to-treat* modificata.

<sup>b</sup> Differenza tra trattamenti: Toujeo-insulina glargine 100 unità/ml; [intervallo di confidenza al 95%].

<sup>c</sup> Variazione dal basale al mese 6 (caso osservato).

<sup>d</sup> Variazione dal basale all'ultimo valore durante il trattamento a 6 mesi.

Tabella 2: Risultati delle sperimentazioni cliniche nel diabete mellito di tipo 2

26 settimane di trattamento						
	Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Pazienti precedentemente naïve all'insulina	
Trattamento in associazione con	Analogo dell'insulina prandiale ± metformina		Medicinali anti-iperlipidemicici non insulinici			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Numero di pazienti trattati <sup>a</sup>	404	400	403	405	432	430
<b>HbA<sub>1c</sub></b>						
Media basale	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Variazione media aggiustata rispetto al basale	- 0,90	- 0,87	- 0,73	- 0,70	- 1,42	- 1,46
Differenza media aggiustata <sup>b</sup>	- 0,03 [da - 0,144 a 0,083]		- 0,03 [da - 0,168 a 0,099]		0,04 [da - 0,090 a 0,174]	
<b>Dose di insulina basale<sup>c</sup> (U/kg)</b>						
Media basale	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Variazione media rispetto al basale	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
<b>Peso corporeo<sup>d</sup> (kg)</b>						
Media basale	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Variazione media rispetto al basale	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: insulina glargine 100 unità/ml.

<sup>a</sup> mITT: *intention-to-treat* modificata.

<sup>b</sup> Differenza tra trattamenti: Toujeo-insulina glargine 100 unità/ml; [intervallo di confidenza al 95%].

<sup>c</sup> Variazione dal basale al mese 6 (caso osservato).

<sup>d</sup> Variazione dal basale all'ultimo valore durante il trattamento a 6 mesi.

Tabella 3: Riassunto degli episodi ipoglicemici degli studi clinici in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e tipo 2

Popolazione diabetica	Diabete mellito di tipo 1 Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Diabete mellito di tipo 2 Pazienti trattati precedentemente con insulina basale		Diabete mellito di tipo 2 Pazienti precedentemente naïve all'insulina o trattati con insulina basale	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Trattamento in combinazione	Analogo dell'insulina prandiale		Analogo dell'insulina prandiale ± metformina		Medicinali anti-iperlipidemicici non insulinici	
<b>Incidenza (%) di ipoglicemia grave<sup>a</sup> (n/N Totale)</b>						
Intero periodo dello studio <sup>d</sup>	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 69 [0,39; 1,23]		RR: 0,87 [0,48; 1,55]		RR: 0,82 [0,33; 2,00]	
<b>Incidenza (%) di ipoglicemia confermata<sup>b</sup> (n/N Totale)</b>						
Intero periodo dello studio	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 [0,95; 1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
<b>Incidenza (%) di ipoglicemia notturna confermata<sup>c</sup> (n/N Totale)</b>						
Dalla settimana 9 alla fine del periodo dello studio	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 [0,92; 1,23]		RR: 0,79 [0,67; 0,93]		RR: 0,82 [0,68; 0,99]	

IGlar: Insulina glargine 100 unità/ml.

<sup>a</sup> Ipoglicemia grave: episodio che richiede assistenza da parte di un'altra persona per somministrare attivamente carboidrati, glucagone o intraprendere altri interventi di rianimazione.

<sup>b</sup> Ipoglicemia confermata: qualsiasi episodio ipoglicemico grave e/o episodio ipoglicemico confermato mediante valori della glicemia ≤3,9 mmol/l.

<sup>c</sup> Ipoglicemia notturna: episodio verificatosi tra 00:00 e le 05:59.

<sup>d</sup> Periodo di trattamento di 6 mesi.

\*RR: rischio relativo stimato; [intervallo di confidenza 95%].

**Flessibilità nell'orario di somministrazione.** La sicurezza e l'efficacia di Toujeo somministrato ad un orario fisso o flessibile sono state valutate anche in due studi clinici randomizzati in aperto per 3 mesi. Pazienti con diabete di tipo 2 (n=194) hanno ricevuto Toujeo una volta al giorno alla sera, sia alla stessa ora (orario fisso di somministrazione) o entro 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione



abituale (orario flessibile). La somministrazione con orario flessibile non ha fatto rilevare alcuna differenza sul controllo glicemico e sull'incidenza di ipoglicemia. **Anticorpi.** I risultati degli studi di confronto tra Toujeo e insulina glargine 100 unità/ml non hanno indicato alcuna differenza in termini di sviluppo di anticorpi anti-insulina, efficacia, sicurezza o dose di insulina basale tra Toujeo e l'insulina glargine 100 unità/ml. **Peso corporeo.** È stata osservata una variazione ponderale media inferiore a 1 kg al termine del periodo di 6 mesi nei pazienti trattati con Toujeo (vedere le Tabelle 1 e 2). **Risultati di uno studio sulla progressione della retinopatia diabetica.** Gli effetti dell'insulina glargine 100 unità/ml (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con insulina NPH (insulina NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1.024 pazienti con diabete di tipo 2 nei quali la progressione della retinopatia di 3 o più punti in base alla scala dello studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) è stata valutata con fotografia del *fundus oculi*. Non sono state osservate differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica nel confronto tra insulina glargine 100 unità/ml e insulina NPH. **Studio degli esiti di efficacia e di sicurezza a lungo termine.** Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) era uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con ridotta glicemia a digiuno (impaired fasting glucose, IFG) o ridotta tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance, IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 (trattati con  $\leq 1$  agente antidiabetico orale) (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine 100 unità/ml (n=6.264), titolata per raggiungere glucosio plasmatico a digiuno (fasting plasma glucose, FPG)  $\leq 95$  mg/dl (5,3 mM), o a terapia standard (n=6.273). Il primo risultato co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico (IM) non fatale, o ictus non fatale, e il secondo risultato co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi co-primari, o di una procedura di rivascularizzazione (coronarica, carotidea o periferica) o di una ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare. L'insulina glargine 100 unità/ml non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non sono state evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due risultati co-primari, per ogni *end-point* componente i suddetti risultati, per la mortalità per tutte le cause o per il risultato composito microvascolare. La dose media di insulina glargine 100 unità/ml alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. Al basale, i partecipanti avevano un valore mediano di HbA<sub>1c</sub> di 6,4% e valori mediani di HbA<sub>1c</sub> durante il trattamento compresi fra 5,9 e 6,4% nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo della terapia standard durante tutto il periodo di *follow-up*. I tassi di ipoglicemia grave (partecipanti interessati dall'evento per 100 anni persona di esposizione) erano 1,05 nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non grave confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico. All'ultima visita durante il trattamento è stato osservato, rispetto al basale, un aumento ponderale medio di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml ed una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo della terapia standard. **Popolazione pediatrica.** L'efficacia e la sicurezza di Toujeo sono state studiate in uno studio clinico controllato randomizzato in aperto 1:1, in bambini e in adolescenti con diabete mellito di tipo 1 per un periodo di 26 settimane (n=463). I pazienti nel gruppo Toujeo includevano 73 bambini di età <12 e 160 bambini di età  $\geq 12$  anni. Toujeo somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di HbA<sub>1c</sub> e di FPG dal basale alla settimana 26 rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml. L'analisi dose-risposta ha mostrato che dopo la fase iniziale di titolazione, le dosi aggiustate per il peso corporeo nei pazienti pediatrici sono più elevate che nei pazienti adulti allo stato stazionario. Nel complesso, l'incidenza nei pazienti di ipoglicemia di qualsiasi categoria era simile in entrambi i gruppi di trattamento, con il 97,9% dei pazienti nel gruppo Toujeo e il 98,2% nel gruppo insulina glargine 100 unità/ml che hanno riportato almeno un evento. Allo stesso modo, l'ipoglicemia notturna era paragonabile nei gruppi di trattamento Toujeo e insulina glargine 100 unità/ml. La percentuale di pazienti che hanno riportato un'ipoglicemia grave è stata inferiore nei pazienti del gruppo Toujeo rispetto ai pazienti del gruppo di insulina glargine 100 unità/ml, rispettivamente il 6% e l'8,8%. La percentuale di pazienti con episodi di iperglicemia con chetosi era inferiore per Toujeo rispetto a insulina glargine 100 unità/ml, rispettivamente il 6,4% e l'11,8%. Non sono stati identificati problemi di sicurezza con Toujeo in relazione agli eventi avversi e ai parametri di sicurezza standard. Lo sviluppo di anticorpi era scarso e non aveva alcun impatto clinico. I dati di efficacia e sicurezza per i pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati relativi a pazienti adolescenti e adulti con diabete mellito di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'impiego di Toujeo nei pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 2. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e distribuzione.** Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e più prolungato, che determinava un profilo della concentrazione nel tempo più piatto, dopo iniezione sottocutanea di Toujeo rispetto all'insulina glargine 100 unità/ml. I profili farmacocinetici erano compatibili con l'attività farmacodinamica di Toujeo. Si raggiunge un livello allo stato stazionario compreso nell'intervallo terapeutico dopo 3-4 giorni di somministrazione giornaliera di Toujeo. Dopo l'iniezione sottocutanea di Toujeo, la variabilità intra-soggetto, definita come il coefficiente di variazione per l'esposizione all'insulina nelle 24 ore, era bassa allo stato stazionario (17,4%). **Biotrasformazione.** Dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21A Gly-insulina) e M2 (21A Gly-des-30B Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di insulina glargine somministrata. I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose somministrata e dalla formulazione di insulina glargine. **Eliminazione.** Se somistrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili. L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Toujeo è determinata dalla velocità di assorbimento dal tessuto sottocutaneo. L'emivita di Toujeo dopo iniezione sottocutanea è di 18-19 ore indipendentemente dalla dose. **Popolazione pediatrica.** L'analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta per Toujeo sulla base dei dati di concentrazione del suo metabolita principale M1 utilizzando dati di 75 soggetti pediatrici (dai 6 a meno di 18 anni di età) con diabete di tipo 1. Il peso corporeo influisce sulla clearance di Toujeo in modo non lineare. Di conseguenza, l'esposizione (AUC) nei pazienti pediatrici è lievemente inferiore rispetto ai pazienti adulti quando ricevono la stessa dose aggiustata per il peso corporeo. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.**

**6.1 Elenco degli eccipienti.** Cloruro di zinco - Meta-cresolo - Glicerolo - Acido cloridrico (per la regolazione del pH) - Idrossido di sodio (per la regolazione del pH) - Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** Toujeo non deve essere miscelato o

diluito con alcun altro tipo di insulina o medicinale. La miscelazione o la diluizione di Toujeo possono modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione ne provoca precipitazione. **6.3 Periodo di validità.** Toujeo SoloStar 30 mesi. Toujeo DoubleStar 24 mesi. Validità dopo il primo utilizzo della penna. Il medicinale può essere conservato per un massimo di 6 settimane ad una temperatura inferiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Prima del primo utilizzo. Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare o mettere a diretto contatto con il comparto del congelatore o con buste refrigeranti. Conservare la penna pre-riempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo il primo utilizzo o in caso di trasporto come riserva. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Penna SoloStar. Cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo grigio (gomma bromobutilica) e una capsula ghierata (alluminio) con tappo (laminato di isoprene e gomma bromobutilica). La cartuccia è sigillata all'interno di un iniettore della penna monouso. Ogni cartuccia contiene 1,5 ml di soluzione. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 5 e 10 penne. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. Penna DoubleStar. Cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo nero (gomma bromobutilica) e una capsula ghierata (alluminio) con tappo (laminato di isoprene e gomma bromobutilica). La cartuccia è sigillata all'interno di un iniettore della penna monouso. Ogni cartuccia contiene 3 ml di soluzione. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 6 (2 confezioni da 3), 9 (3 confezioni da 3) e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per almeno 1 ora. Prima di utilizzare le penne pre-riempite Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo. Le penne pre-riempite Toujeo devono essere usate come raccomandato nelle istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere istruiti ad effettuare un test di sicurezza come descritto al passaggio 3 delle istruzioni per l'uso. Se non effettuano il test, potrebbe non essere erogata la dose completa. In questo caso i pazienti, dovranno aumentare la frequenza dei controlli della glicemia e potrebbe essere necessario somministrare insulina aggiuntiva. La cartuccia deve essere controllata prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché Toujeo è una soluzione limpida, non richiede risospensione prima dell'uso. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione, per evitare errori di somministrazione del medicinale fra Toujeo e altre insuline. La concentrazione "300" è evidenziata in giallo oro sull'etichetta (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati che il contatore della dose della penna pre-riempita Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar mostra il numero di unità di Toujeo da iniettare. Non è richiesto alcun calcolo della dose.

- La penna Toujeo SoloStar contiene 450 unità di Toujeo. Questa eroga dosi da 1-80 unità per iniezione, con incrementi di 1 unità.
- La penna Toujeo DoubleStar contiene 900 unità di Toujeo. Questa eroga dosi da 2-160 unità per iniezione, con incrementi di 2 unità.
  - ° Per ridurre il potenziale sottodosaggio, Toujeo DoubleStar è raccomandato per pazienti che richiedono almeno 20 unità al giorno.
- Se i test di sicurezza non vengono eseguiti prima del primo utilizzo di una nuova penna, si può verificare un sottodosaggio dell'insulina. Toujeo non deve essere mai prelevato dalla cartuccia della penna pre-riempita SoloStar con una siringa in quanto può verificarsi un sovradosaggio grave (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.9). Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. Gli aghi devono essere eliminati immediatamente dopo l'uso. Gli aghi non devono essere riutilizzati. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio. L'uso di un nuovo ago sterile per ciascuna iniezione riduce al minimo il rischio di contaminazione e di infezione. Nell'eventualità di un ago bloccato, il paziente deve seguire le istruzioni descritte nel punto 3 delle istruzioni per l'uso allegate al foglio illustrativo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Gli aghi usati devono essere gettati in un contenitore resistente alla perforazione o smaltiti secondo la normativa locale vigente. Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate correttamente. Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, le penne di insulina non devono essere condivise con nessun altro, anche quando l'ago è stato cambiato (vedere paragrafo 4.2).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.**

Data della prima autorizzazione: 27 Giugno 2000. Data del rinnovo più recente: 17 Febbraio 2015.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2020.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>.

Classe di rimborsabilità: Classe A

Prezzo: Toujeo 300 unità/ml SoloStar -soluzione iniettabile in una penna pre-riempita; 3 penne pre-riempite: € 68,27

• Regime di dispensazione: Ricetta ripetibile.

**SANOFI** 



