Toujeo 100 Einheiten/ml-Injektionslösung in einer Patrone für OptiClik

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 3,64 mg).
Eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Toujeo enthält Insulin glargin, ein Insulinanalogon mit einer lang anhaltenden Wirkdauer.
Toujeo sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden.
Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung sollten individuell festgelegt werden. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann Toujeo auch zusammen mit oralen Antidiabetika gegeben werden.
Die Wirkstärke dieses Arzneimittels ist in Einheiten angegeben. Diese Einheiten beziehen sich ausschließlich auf Toujeo und sind nicht identisch mit I.E. oder den Einheiten anderer Insulinanaloga (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion zu einer Abnahme des Insulinbedarfs führen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund des verminderten Insulinstoffwechsels verringert sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

- ***Jugendliche und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Toujeo bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter ist erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst werden.

- ***Kinder unter 2 Jahren***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Toujeo bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Umstellung von anderen Insulinen auf Toujeo

Wird von einem Behandlungsschema mit einem Intermediär- oder lang wirksamen Insulin auf ein Schema mit Toujeo umgestellt, kann eine Änderung der Dosis des Basalinsulins erforderlich werden sowie eine Anpassung der antidiabetischen Begleitmedikation (die Dosierung und Applikationszeitpunkte von zusätzlich verabreichten Normalinsulinen oder rasch wirksamen Insulinanaloga bzw. die Dosierung oraler Antidiabetika).
Um das Risiko nächtlicher und frühmorgendlicher Hypoglykämien zu verringern, sollten Patienten, die ihre Basalinsulinbehandlung von zweimal täglich verabreichtem NPH-Insulin auf einmal täglich verabreichtes Toujeo umstellen, ihre tägliche Dosis Basalinsulin während der ersten Behandlungswochen um 20 − 30% reduzieren. In den ersten Wochen sollte diese Reduzierung, zumindest zum Teil, durch höhere Dosen des Mahlzeiteninsulins ausgeglichen werden, danach sollte das Behandlungsschema individuell angepasst werden.
Bei Patienten, die aufgrund von Antikörperbildung gegen Humaninsulin hohe Insulindosen benötigen, kann es mit Toujeo zu einer besseren Insulinwirkung kommen.
Während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird eine engmaschige Stoffwechselüberwachung empfohlen.
Bei einer verbesserten Stoffwechsellage und der daraus resultierenden Zunahme der Insulinempfindlichkeit kann eine weitere Dosisanpassung erforderlich werden. Eine Dosisanpassung kann auch dann notwendig werden, wenn sich zum Beispiel das Gewicht oder die Lebensweise des Patienten ändert, wenn eine Änderung der Tageszeit, zu der das Insulin verabreicht wird, vorgenommen wird oder wenn sich andere Umstän-

de ergeben, die eine verstärkte Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämien bedingen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Toujeo wird subkutan verabreicht.

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

Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede der Insulin- oder Glukosespiegel im Serum nach Injektion von Toujeo in das Unterhautfettgewebe der Bauchwand, des Oberschenkels oder des Deltamuskels. Die Injektionsstellen müssen innerhalb des gewählten Injektionsbereichs vor jeder Injektion gewechselt werden.

Toujeo darf nicht mit einem anderen Insulin gemischt oder verdünnt werden. Mischen oder Verdünnen kann sein Zeit-Wirk-Profil verändern. Mischen kann zu Ausfällungen führen.

Weitere Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

Durchstechflasche, Patrone, Patrone für OptiClik

Weitere Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

OptiSet Fertigpen, SoloStar Fertigpen

Vor der Anwendung des Fertigpens müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Insulinmarke (Hersteller), Insulintyp (Normal, NPH, zinkverzögert, lang wirksam usw.), Ursprung (tierisches Insulin, Humaninsulin oder Insulinanalogon) und/oder Herstellungsmethode kann eine Änderung der Dosierung erforderlich machen.

Hypoglykämie

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie hängt vom Wirkprofil der verwendeten Insuline ab und kann sich daher bei Umstellung des Behandlungsschemas ändern. Aufgrund der länger anhaltenden Basalinsulin-Versorgung mit Toujeo können weniger Hypoglykämien in der Nacht auftreten, aber eventuell mehr Hypoglykämien am frühen Morgen.

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

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

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

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

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

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

Das Einhalten des Dosierschemas und der Ernährungsempfehlungen, die korrekte Insulinverabreichung und das Erkennen von Symptomen einer Hypoglykämie durch den Patienten sind von zentraler Bedeutung, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken. Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämieneigung führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Dazu zählen:

– ein Wechsel des Injektionsgebietes,

– eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit (z.B. wenn Stressfaktoren entfallen),
– eine ungewohnte, stärkere oder längere körperliche Anstrengung,
– interkurrierende Erkrankungen (z.B. Erbrechen, Durchfall),
– unzureichende Nahrungsaufnahme,
– ausgelassene Mahlzeiten,
– Alkoholkonsum,
– bestimmte unkompensierte Störungen des endokrinen Systems (z.B. Unterfunktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder Nebennierenrindeninsuffizienz),
– gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Interkurrente Erkrankungen

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

Insulin-Antikörper

Die Verabreichung von Insulin kann im Körper die Bildung von Insulin-Antikörpern auslösen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper die Anpassung der Insulindosis erforderlich machen, um eine Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien auszugleichen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Toujeo-Patronen geeignete Pens

Die Toujeo-Patronen dürfen nur mit den folgenden Pens verwendet werden:
– JuniorStar, der Toujeo in Einzeldosisschritten von 0,5 Einheiten abgibt.
– OptiPen, ClikStar, TactiPen, Autopen 24 und AllStar, die Toujeo in Einzeldosisschritten von 1 Einheit abgeben.

Da die Dosiergenauigkeit nur mit den genannten Pens ermittelt wurde, dürfen diese Patronen nicht mit anderen wiederverwendbaren Pens angewendet werden. Es werden möglicherweise nicht alle der genannten Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Handhabung des OptiSet Fertigpens und des SoloStar Fertigpens

Vor der Anwendung des Fertigpens müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden. Die Fertigpens müssen wie in diesen Hinweisen zur Handhabung beschrieben angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Anwendungsfehler

Es wurde von Anwendungsfehlern berichtet, bei denen anstelle von Insulin glargin versehentlich andere Insuline, insbesondere kurz wirksame Insuline, verabreicht wurden. Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin glargin und anderen Insulinen zu vermeiden.

Kombination von Toujeo mit Pioglitazon

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Insulin glargin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere aus kontrollierten klinischen Studien vor.
Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten weder auf substanzspezifische schädliche Auswirkungen von Insulin glargin auf die Schwangerschaft noch auf ein substanzspezifisches Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Insulin glargin hin.
Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.
Toujeo kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.
Für Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich, um unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperglykämie zu vermeiden. Der Insulinbedarf kann während des ersten Trimenons abfallen und steigt in der Regel während des zweiten und dritten Trimenons an. Unmittelbar nach der Entbindung fällt der Insulinbedarf rasch ab (erhöhtes Hypoglykämierisiko). Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels ist daher besonders wichtig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin glargin in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass oral aufgenommenes Insulin glargin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil Insulin glargin als Peptid im menschlichen Magen-Darm-Trakt zu Aminosäuren abgebaut wird. Bei stillenden Frauen kann eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährung notwendig sein.

Fertilität

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

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

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z.B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.
Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Hypoglykämie (sehr häufig), im Allgemeinen die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie, kann auftreten, wenn die Insulindosis den Bedarf überschreitet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens (sehr häufig: ≥1/10; häufig: ≥1/100, <1/10; gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100; selten: ≥1/10.000, <1/1.000; sehr selten: <1/10.000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Schwere Hypoglykämien, insbesondere wenn sie wiederholt auftreten, können zu neurologischen Schäden führen. Anhaltende oder schwere Hypoglykämien können lebensbedrohlich sein.
Bei vielen Patienten gehen die Zeichen der adrenergen Gegenregulation denen der Neuroglukopenie voraus. Im Allgemeinen sind diese Gegenregulation und ihre Symptome umso ausgeprägter, je stärker und schneller der Blutzuckerspiegel fällt (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen vom Soforttyp auf Insulin sind selten. Solche Reaktionen auf Insulin (einschließlich Insulin glargin) oder einen der Hilfsstoffe können z.B. mit generalisierten Hautreaktionen, Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Schock einhergehen und lebensbedrohlich sein.

Augenerkrankungen

Eine deutliche Veränderung der Blutzuckereinstellung kann vorübergehende Sehstörungen verursachen, die durch eine vorübergehende Veränderung des Quellungszustandes und damit der Brechkraft der Augenlinse bedingt sind.
Eine über einen längeren Zeitraum verbesserte Blutzuckereinstellung mindert das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit abrupter Verbesserung des Blutzuckerspiegels kann jedoch zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie führen. Bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist, können schwere Hypoglykämie-Episoden zu vorübergehender Erblindung führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

An der Injektionsstelle kann es zu einer Lipodystrophie kommen, die die Insulinresorption im betroffenen Bereich verzögert. Ein ständiger Wechsel der Einstichstelle im gegebenen Injektionsbereich kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder zu vermeiden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle können sich in Form von Rötung, Schmerz, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung oder Entzündung äußern. Die meisten leichteren Reaktionen auf Insulin an der Injektionsstelle bilden sich in der Regel innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen zurück.
In seltenen Fällen kann Insulin eine Natriumretention und Ödeme verursachen, insbesondere wenn eine zuvor schlechte Stoffwechseleinstellung durch Intensivierung der Insulintherapie verbessert wird.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (≤18 Jahre) ähnlich dem bei Erwachsenen.
Die nach Markteinführung eingegangenen Berichte über unerwünschte Ereignisse betrafen bei Kindern und Jugendlichen (≤18 Jahre) relativ häufiger Reaktionen an der Einstichstelle (Schmerz und lokale Reaktion an der Einstichstelle) und Hautreaktionen (Ausschlag, Urtikaria) als bei Erwachsenen.
Für Kinder unter 2 Jahren liegen keine Daten zur Sicherheit aus klinischen Prüfungen vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptomatik

Eine Überdosierung von Insulin kann zu einer schweren, unter Umständen lang anhaltenden und lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen.

Maßnahmen

Leichte hypoglykämische Episoden können in der Regel durch die orale Zufuhr von Kohlenhydraten ausgeglichen werden. Es kann aber auch eine Anpassung der Insulindosis, der Ess- oder Sportgewohnheiten erforderlich werden.
Schwerere Hypoglykämien mit diabetischem Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen können mit intramuskulären/subkutanen Glukagongaben oder intravenösen Gaben von konzentrierter Glukoselösung behandelt werden. Wiederholte Kohlenhydrataufnahme und eine Überwachung können erforderlich sein, da die Hypoglykämie nach scheinbarer klinischer Erholung wieder auftreten kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

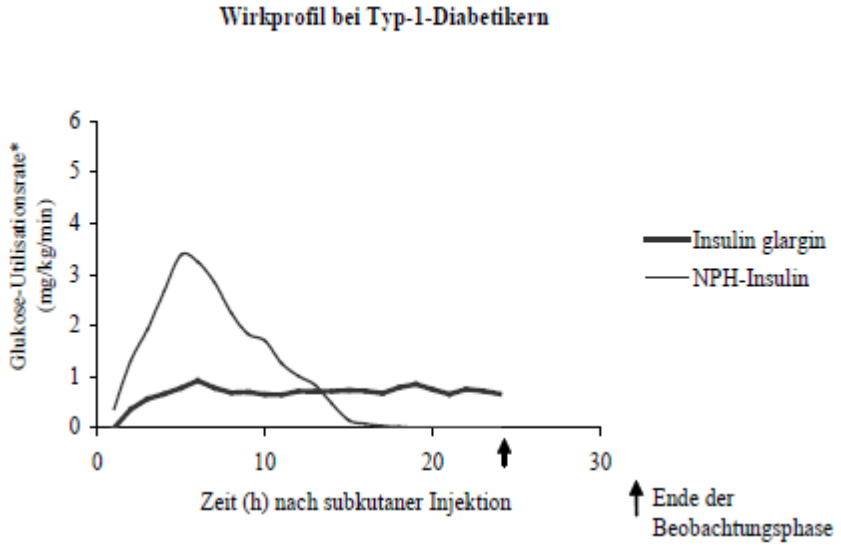
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend.
ATC-Code: A10A E04.

Wirkmechanismus

Insulin glargin ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Im sauren pH-Bereich der Toujeo-Injektionslösung (pH 4) ist es vollständig löslich. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung von Mikropräzipitaten führt, aus denen kontinuierlich geringe Mengen von Insulin glargin freigesetzt werden. Dies hat ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine lang anhaltende Wirkdauer zur Folge.

Insulin glargin wird in die zwei aktiven Metaboliten M1 und M2 (siehe Abschnitt 5.2) verstoffwechselt.
Insulinrezeptorbindung: In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Insulin glargin und seine Metaboliten M1 und M2 eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin.
IGF-1-Rezeptorbindung: Die Affinität von Insulin glargin zum Human-IGF-1-Rezeptor ist etwa 5- bis 8-fach größer als die von Humaninsulin (aber etwa 70- bis 80-fach geringer als die von IGF-1), wohingegen M1 und M2 mit etwas geringerer Affinität an den IGF-1-Rezeptor binden als Humaninsulin.
Die bei Typ-1-Diabetikern gefundene therapeutische Insulinkonzentration (Insulin glargin und seine Metaboliten) war deutlich geringer als die Menge, die für eine halbmaximale Besetzung des IGF-1-Rezeptors und die nachfolgend durch den Rezeptor initiierte Aktivierung des mitogen-proliferativen Signalwegs erforderlich wäre. Physiologische Konzentrationen an endogenem IGF-1 können den mitogen-proliferativen Signalweg aktivieren. Dagegen sind die unter der Insulintherapie, einschließlich unter der Therapie mit Toujeo, gefundenen therapeutischen Insulinkonzentrationen deutlich geringer als die pharmakologischen Konzentrationen, die für eine Aktivierung des IGF-1-Signalwegs erforderlich sind.
Die primäre Wirkung von Insulin, einschließlich Insulin glargin, ist die Regulation des Glukosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel durch eine Stimulierung der peripheren Glukoseaufnahme, insbesondere durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe, sowie durch eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse in den Fettzellen, hemmt die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese.
In klinischen pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass intravenös verabreichtes Insulin glargin und Humaninsulin die gleiche Wirkstärke besitzen, wenn sie in identischen Dosen verabreicht werden. Wie bei allen Insulinen kann der zeitliche Wirkverlauf von Insulin glargin durch körperliche Aktivität und andere Parameter beeinflusst werden.
In euglykämischen Clamp-Studien mit Probanden oder Typ-1-Diabetikern trat die Wirkung von subkutan verabreichtem Insulin glargin langsamer ein als bei humanem NPH-Insulin. Das Wirkprofil von Insulin glargin verlief gleichmäßig, ohne Spitzen, und seine Wirkdauer war lang anhaltend.
Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse einer Untersuchung bei Patienten.

Abbildung 1



* Ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte).

Die längere Wirkdauer von subkutanem Insulin glargin hängt direkt mit dessen verzögerter Resorption zusammen und spricht für eine einmal tägliche Verabreichung. Der Zeit-Wirkungs-Verlauf bei Insulin und Insulinanaloga wie Insulin glargin kann inter- und intraindividuell erheblich verschieden sein.
In einer klinischen Studie waren nach der intravenösen Verabreichung von Insulin glargin und Humaninsulin die Symptome einer Hypoglykämie bzw. die adrenerge Gegenreaktion sowohl bei gesunden Freiwilligen als auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ähnlich.
In klinischen Studien wurden mit Humaninsulin und Insulin glargin kreuzreagierende Antikörper mit der gleichen Häufigkeit in den NPH-Insulin- und den Insulin-glargin-Behandlungsgruppen beobachtet.
Der Einfluss von Insulin glargin (einmal täglich) auf eine diabetische Retinopathie wurde in einer offenen, fünfjährigen NPH-kontrollierten Studie (NPH zweimal täglich) an 1.024 Typ-2-Diabetikern untersucht, bei denen eine Verschlechterung ihrer Retinopathie um 3 oder mehr Stufen auf der Skala der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) mithilfe der Fundusfotografie bestimmt wurde. Es gab statistisch keinen Unterschied zwischen Insulin glargin und NPH-Insulin in Bezug auf eine Progression diabetischer Retinopathie.
Die ORIGIN-Studie (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) war eine multizentrische, rando-

misierte Studie mit einem 2x2-faktoriellen Design bei 12.537 Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und gestörter Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) (12% der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes mellitus, der mit ≤1 oralen Antidiabetikum behandelt wurde (88% der Patienten). Die Studienteilnehmer wurden (1:1) randomisiert der Behandlung mit Insulin glargin (n=6.264) oder Standardtherapie (n=6.273) zugeteilt, wobei Insulin glargin auf einen Nüchternblutzuckerspiegel (fasting plasma glucose, FPG) von ≤95 mg/dl (5,3 mmol/l) titriert wurde.
Erster koprimärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall. Zweiter koprimärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der ersten koprimären Ereignisse oder bis zur Durchführung eines Revaskularisierungsverfahrens (des Herzens, der Karotis oder peripher) oder einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.
Die sekundären Endpunkte waren unter anderem Gesamtmortalität und ein kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt.
Durch Insulin glargin war im Vergleich zur Standardtherapie das relative Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder kardiovaskulären Tod nicht verändert. Es gab keine Unterschiede zwischen Insulin glargin und Standardtherapie bezüglich der beiden koprimären Endpunkte, der Einzelkomponenten dieser Endpunkte, der Gesamtmortalität oder bezüglich des kombinierten mikrovaskulären Endpunkts.
Die durchschnittliche Insulin-glargin-Dosis betrug bei Studienende 0,42 E/kg. Bei Studienbeginn hatten die Teilnehmer einen medianen HbA1c-Wert von 6,4%, die medianen HbA1c-Werte unter der Behandlung lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 5,9 und 6,4% in der Insulin-glargin-Gruppe und zwischen 6,2 und 6,6% in der Standardtherapie-Gruppe.
Die Rate schwerer Hypoglykämien (betroffene Teilnehmer pro 100 Patientenjahre) betrug 1,05 in der Insulin-glargin-Gruppe und 0,30 in der Standardtherapie-Gruppe, die Rate von bestätigten nicht schweren Hypoglykämien betrug 7,71 in der Insulin-glargin-Gruppe und 2,44 in der Standardtherapie-Gruppe. Im Verlauf dieser 6-Jahres-Studie trat bei 42% der Insulin-glargin-Patienten überhaupt keine Hypoglykämie auf.
In der Insulin-glargin-Gruppe kam es von Studienbeginn bis zum letzten Besuch unter der Studienmedikation zu einer mittleren Zunahme des Körpergewichts von 1,4 kg und in der Standardtherapie-Gruppe zu einer mittleren Abnahme von 0,8 kg.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden pädiatrische Patienten (6 − 15 Jahre alt) mit Typ-1-Diabetes (n=349) 28 Wochen lang nach einem Basal-Bolus-Insulin-Regime mit normalem Humaninsulin vor jeder Mahlzeit behandelt. Zusätzlich wurde Insulin glargin einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht oder NPH-Humaninsulin ein- oder zweimal täglich. Beide Gruppen verhielten sich ähnlich in Bezug auf glykosyliertes Hämoglobin und das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, jedoch wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern- Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. In der Insulin-glargin-Gruppe traten weniger schwere Hypoglykämien auf. 143 der mit Insulin glargin behandelten Patienten dieser Studie führten die Behandlung mit Insulin glargin in einer nicht kontrollierten Fortsetzungsstudie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren weiter. Dabei wurden während dieser längeren Behandlungsdauer mit Insulin glargin keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise gefunden.
Es wurde auch eine Studie im Cross-Over-Design mit 26 jugendlichen Typ-1-Diabetikern im Alter von 12 bis 18 Jahren durchgeführt zum Vergleich von Insulin glargin und Insulin lispro mit NPH- und normalem Humaninsulin (jede Behandlung wurde 16 Wochen lang durchgeführt, die Reihenfolge war zufällig). Wie in der weiter oben beschriebenen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. Die Änderungen des HbA1c-Wertes bezogen auf den Ausgangswert waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; die über Nacht gemessenen Blutzuckerwerte waren jedoch in der Insulin-glargin/-lispro-Gruppe signifikant höher als in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe, mit einem durchschnittlichen Tiefstwert von 5,4 mM gegen 4,1 mM. Entsprechend betrug die Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien 32% in der Insulin-glargin/-lispro-Gruppe gegen 52% in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe.
Eine 24-wöchige Parallelgruppenstudie wurde bei 125 Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus im Alter von 2 bis 6 Jahren durchgeführt. Es wurde die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin am Morgen mit der einmal oder zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin als Basalinsulin verglichen. Beide Gruppen erhielten vor den Mahlzeiten ein Bolus-Insulin.
Das primäre Ziel des Nachweises der Nichtunterlegenheit von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bzgl. aller Hypoglykämien wurde nicht erreicht. Es gab tendenziell mehr Hypoglykämieereignisse unter Insulin glargin [Verhältnis der Ereignisraten Insulin glargin: NPH-Insulin (95%CI) = 1,18 (0,97 – 1,44)].
Glykohämoglobin (HbA1c) und Blutzuckerschwankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es traten in dieser Studie keine neuen Fragen zur Sicherheit auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion von Insulin glargin wiesen die Insulinkonzentrationen im Serum bei Probanden und Diabetikern auf eine im Vergleich zu humanem NPH-Insulin langsamere und wesentlich länger anhaltende Resorption hin und zeigten einen gleichförmigen Wirkverlauf ohne Wirkgipfel. Die Konzentrationen

stimmten demnach mit dem zeitlichen Verlauf der pharmakodynamischen Wirkung von Insulin glargin überein. Abbildung 1 zeigt die Wirkprofile von Insulin glargin und NPH-Insulin im zeitlichen Verlauf.
Bei einmal täglicher Injektion von Insulin glargin werden 2 − 4 Tage nach der ersten Gabe Steady- State-Spiegel erreicht.
Bei intravenöser Verabreichung waren die Eliminationshalbwertszeiten von Insulin glargin und Humaninsulin vergleichbar.
Nach subkutaner Injektion von Toujeo bei Diabetikern wird Insulin glargin rasch am Carboxy-Ende der Beta-Kette abgebaut, wodurch die zwei aktiven Metaboliten M1 (21^{A}-Gly-Insulin) und M2 (21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-Insulin) entstehen. Im Plasma zirkuliert als Hauptbestandteil der Metabolit M1.
Der M1-Spiegel steigt mit der verabreichten Toujeo-Dosis. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten zeigen, dass die Wirkung der subkutanen Injektion von Toujeo in erster Linie auf der M1-Exposition beruht. Insulin glargin und der Metabolit M2 waren bei der überwältigenden Mehrheit der Personen nicht nachweisbar, und wenn sie nachweisbar waren, dann waren ihre Konzentrationen unabhängig von der verabreichten Toujeo-Dosis.
In klinischen Studien gaben Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht keinen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen mit Insulin glargin behandelten Patienten und der gesamten Studienpopulation.
Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit Typ-1-Diabetes mellitus wurde in einer klinischen Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Bei den mit Insulin glargin behandelten Kindern wurden Plasma-„Tal“-Spiegel von Insulin glargin und seinen Hauptmetaboliten M1 und M2 gemessen. Sie zeigten ähnliche Muster in der Plasmakonzentration wie bei Erwachsenen und es gab keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Insulin glargin oder seinen Metaboliten bei dauerhafter Verabreichung.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
5-ml-Durchstechflasche, Patrone, Patrone für OptiClik, OptiSet Fertigpen, SoloStar Fertigpen
Zinkchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Glycerol,
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts),
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts),
Wasser für Injektionszwecke.
10-ml-Durchstechflasche
Zinkchlorid,
Metacresol (Ph.Eur.),
Glycerol,
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts),
Polysorbat 20,
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts),
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten
Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Durchstechflasche, Patrone, Patrone für OptiClik
Bei Verwendung von Injektionsspritzen ist darauf zu achten, dass diese keine Spuren anderer Substanzen enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Durchstechflasche
5-ml-Durchstechflasche
2 Jahre.
10-ml-Durchstechflasche
3 Jahre.
Nach der ersten Anwendung
5-ml-Durchstechflasche
Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 25 °C und vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahrt werden.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
10-ml-Durchstechflasche
Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 30 °C und vor direkter

Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahrt werden.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Es wird empfohlen, das Datum der ersten Anwendung der Durchstechflasche auf dem Etikett zu vermerken.

Patrone, Patrone für OptiClik, OptiSet Fertigpen, SoloStar Fertigpen

3 Jahre.

Nach der ersten Anwendung

Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 30 °C und vor direkter Hitzeeinwirkung und direktem Licht geschützt aufbewahrt werden.
Pens mit eingelegter Patrone oder in Gebrauch befindliche Pens nicht im Kühlschrank aufbewahren. Die Pen-Kappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der ersten Anwendung

Im Kühlschrank lagern (2 ºC–8 ºC).
Nicht einfrieren oder in der Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements aufbewahren.
Die Durchstechflasche, die Patrone oder den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der ersten Anwendung

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche

Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ 1) mit einer Bördelkappe (Aluminium), einem Stopfen (Chlorbutylgummi, Typ 1) und einem Abreißdeckel (Polypropylen), die 5 ml Lösung enthält. Packungen mit 1, 2, 5 und 10 Durchstechflaschen.
Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ 1) mit einer Bördelkappe (Aluminium), einem Stopfen (Laminat aus Polyisopren- und Brombutylgummi, Typ 1) und einem Abreißdeckel (Polypropylen), die 10 ml Lösung enthält. Packungen mit 1 Durchstechflasche.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Patrone, Patrone für OptiClik, OptiSet Fertigpen, SoloStar Fertigpen

Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem schwarzen Kolben (Brombutylgummi) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit eingesetzter Dichtscheibe (Brombutyl- oder Polyisopren- Brombutylgummi), die 3 ml Lösung enhält.

Patrone für OptiClik

Die Glaspatrone ist fest verbunden mit einem durchsichtigen Patronenhalter und einem Kunststoffteil mit einer Gewindestange.

OptiSet Fertigpen, SoloStar Fertigpen

Die Patrone ist fest verbunden mit einem Fertigpen. Nadeln sind nicht in der Packung enthalten.

Packungsgrößen

Packungen mit 4, 5 und 10 Patronen
Packungen mit 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 und 10 Patronen für OptiClik
Packungen mit 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 und 10 OptiSet Fertigpens
Packungen mit 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 und 10 SoloStar Fertigpens
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Toujeo-Lösung vor Gebrauch genau prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und farblos ist, keine sichtbaren Partikel enthält und von wässriger Konsistenz ist. Da Toujeo eine Lösung ist, ist ein Resuspendieren vor Gebrauch nicht erforderlich.
Toujeo darf nicht mit einem anderen Insulin gemischt oder verdünnt werden. Mischen oder Verdünnen kann sein Zeit-Wirk-Profil verändern. Mischen kann zu Ausfällungen führen.
Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin glargin und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Toujeo in einer Patrone

Insulinpen

Die Toujeo-Patronen sind nur in Verbindung mit den folgenden Pens anzuwenden: OptiPen, ClikStar, Autopen 24, TactiPen, AllStar oder JuniorStar (siehe Abschnitt 4.4). Es werden möglicherweise nicht alle dieser Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.
Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers angewendet werden. Die in der Bedienungsanleitung des Pens gegebenen Anweisungen zum Einlegen der Patrone, Befestigen der Nadel und Verabreichen der Insulininjektion müssen gewissenhaft befolgt werden. Wenn der Insulinpen beschädigt ist oder (aufgrund eines mechanischen Defekts) nicht richtig funktioniert, muss er entsorgt und ein neuer Insulinpen verwendet werden.
Bei einer Funktionsstörung des Pens (siehe Bedienungsanleitung des Pens) kann die Lösung auch aus der

Patrone in eine Spritze aufgezogen (nur Spritzen verwenden, die sich für die Insulinkonzentration 100 Einheiten/ml eignen) und injiziert werden.

Patrone

Vor dem Einsetzen in den Pen muss die Patrone 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
Luftblasen in der Patrone sind vor der Injektion zu entfernen (siehe Bedienungsanleitung des Pens). Leere Patronen dürfen nicht wieder aufgefüllt werden.

Toujeo in einer Patrone für OptiClik

Die Patronen für OptiClik sind nur in Verbindung mit OptiClik entsprechend den Empfehlungen des Pen-Herstellers anzuwenden.
Die in der Bedienungsanleitung des Pens gegebenen Anweisungen zum Befestigen der Patrone, Befestigen der Nadel und Verabreichen der Insulininjektion müssen gewissenhaft befolgt werden. Wenn OptiClik beschädigt ist oder (aufgrund eines mechanischen Defekts) nicht richtig funktioniert, muss er entsorgt und ein neuer OptiClik verwendet werden.
Vor dem Einsetzen in den Pen muss die Patrone 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
Luftblasen in der Patrone sind vor der Injektion zu entfernen (siehe Bedienungsanleitung des Pens). Leere Patronen dürfen nicht wieder aufgefüllt werden.
Bei einer Funktionsstörung des Pens (siehe Bedienungsanleitung des Pens) kann die Lösung auch aus der Patrone in eine Spritze aufgezogen (nur Spritzen verwenden, die sich für die Insulinkonzentration 100 Einheiten/ml eignen) und injiziert werden.

Toujeo in OptiSet Fertigpen oder SoloStar Fertigpen

Vor der ersten Anwendung muss der Fertigpen 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
Leere Fertigpens dürfen nicht wiederverwendet werden und müssen vorschriftsgemäß entsorgt werden.
Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten dürfen Pens nur von einem Patienten benutzt werden.
Vor der Anwendung des Fertigpens müssen die in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweise zur Handhabung sorgfältig gelesen werden

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/00/133/017-024

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Juni 2000 / 17. Februar 2015

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.