MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT DES INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

TOUJEO® SoloSTAR®

TOUJEO® DoubleSTAR®

Insuline glargine (ADN recombiné)
Solution injectable, 300 U/mL

Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto ON,
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
28 mai 2015

Date de révision :
12 mai 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 228382

s-a version 4.1 datée 01 septembre 2023

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 23
SURDOSAGE 28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 31
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 33

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 35
ESSAIS CLINIQUES 36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 46
TOXICOLOGIE 47

PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT 49
MODE D'EMPLOI: TOUJEO® SOLOSTAR® 67

PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT 78

TOUJEO® SoloSTAR®

TOUJEO® DoubleSTAR®

Insuline glargine (ADN recombiné)
Antidiabétique

Analogue recombiné de l'insuline humaine à action prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable, 300 U/mL • TOUJEO SoloSTAR: stylo injecteur jetable (prérempli) (1,5 mL) • TOUJEO DoubleSTAR: stylo injecteur jetable (prérempli) (3 mL)	Glycérol à 85 %, m-crésol, chlorure de zinc et de l'eau pour l'injection. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

DESCRIPTION

TOUJEO [insuline glargine pour injection] est un analogue de l'insuline humaine à longue durée d'action, allant jusqu'à 36 heures, destiné à abaisser la glycémie. TOUJEO est obtenu par recombinaison génétique *in vitro* à partir de la culture d'une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* (K12) non pathogène. TOUJEO est offert sous forme de solution stérile contenant 300 unités/mL d'insuline glargine pour injection sous-cutanée.

L'insuline glargine se distingue de l'insuline humaine naturelle dans la substitution de l'acide aminé asparagine par de la glycine à la position 21 de la chaîne A et par le fait qu'il reste deux arginines à la partie terminale C de la chaîne B (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Substance pharmaceutique).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TOUJEO (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est indiqué pour une administration sous-cutanée une fois par jour dans le cadre du traitement des adultes et des enfants (âgés de 6 ans et plus) atteints de diabète qui requièrent une insuline basale (à action prolongée) pour la maîtrise de leur glycémie.

Pédiatrie (< 18 ans) :

TOUJEO peut être utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus. Aucune expérience clinique n'a été acquise avec TOUJEO chez les enfants atteints de diabète de type 1 âgés de moins de 6 ans ni chez les patients atteints de diabète de type 2 âgés de moins de 18 ans.

Limitation d'utilisation
Non recommandé pour traiter l'acidocétose diabétique.

CONTRE-INDICATIONS

TOUJEO (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient de sa formulation ou à un composant du récipient. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Pendant les épisodes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
• L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant d'un traitement par de l'insuline, y compris pour TOUJEO (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). Comme pour toute autre insuline, le moment d'apparition de la réaction hypoglycémique peut varier selon la préparation d'insuline. Il est recommandé à tous les patients atteints du diabète de surveiller leur glycémie. • Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort. • Toute modification apportée à un traitement par de l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). • Toute modification apportée à un traitement par de l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). • TOUJEO n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse ou intramusculaire. La durée d'action prolongée de l'insuline glargine dépend de son injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle pourrait entraîner une hypoglycémie grave. • **On ne doit pas mélanger TOUJEO avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution**. Le fait de diluer ou de mélanger TOUJEO risque de troubler la solution et d'altérer de manière imprévisible la pharmacocinétique de même que la pharmacodynamique (p. ex., début d'action, atteinte du pic maximal) de TOUJEO et/ou de l'insuline mélangée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Mises en garde et précautions importantes
• On ne doit administrer l'insuline que si la solution est claire, incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). • On a signalé la survenue d'erreurs de médication impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que de l'insuline glargine. Il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre l'insuline glargine et les autres insulines ne surviennent. Le patient doit être avisé de ne pas réutiliser les aiguilles et de ne jamais utiliser une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur prérempli SoloSTAR ou DoubleSTAR étant donné que les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).

Généralités

Lorsque vous utilisez TOUJEO en association avec des antidiabétiques oraux, veuillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS des monographies respectives de ces produits.

La prise concomitante d'insuline, y compris TOUJEO, et de thiazolidinédiones (TZD) n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Il convient de consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS des monographies respectives des TZD lorsqu'on envisage l'emploi d'un agent de cette classe thérapeutique en association avec TOUJEO.

Les changements dans la concentration, le fabricant, le type ou la méthode d'administration de l'insuline peuvent affecter le contrôle de la glycémie, prédisposer à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie et forcer l'ajustement de la posologie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). De tels changements doivent être apportés avec prudence et seulement sous supervision médicale étroite, en augmentant la fréquence des contrôles de la glycémie. Pour des patients atteints d'un diabète de type 2, il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques oraux concomitants.

L'insuline glargine, 100 U/mL (LANTUS) et l'insuline glargine 300 U/mL (TOUJEO) ne sont pas bioéquivalentes et par conséquent, ne sont pas interchangeables sans ajustement posologique.

En comparant unité pour unité, l'ASC sur 24 heures sous la courbe exposition-activité de TOUJEO est inférieure à celle de LANTUS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Dans des essais cliniques, les patients qui sont passés d'autres insulines basales à TOUJEO ont présenté des glycémies plasmatiques à jeun moyennes plus élevées au cours des premières semaines de traitement que les patients qui sont passés à LANTUS. Afin de minimiser le risque d'hyperglycémie quand on commence un traitement par TOUJEO, il convient de contrôler quotidiennement la glycémie, d'ajuster la posologie de TOUJEO en suivant les directives

d'emploi et d'ajuster les traitements hypoglycémiants concomitants conformément aux normes thérapeutiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il s'est avéré nécessaire d'administrer des doses plus élevées de TOUJEO que de LANTUS pour parvenir à des niveaux similaires de maîtrise de la glycémie dans des essais cliniques (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Le début d'action de TOUJEO se manifeste sur une période de 6 heures après l'injection. Chez des patients atteints de diabète de type 1 et traités par l'insuline intraveineuse, il faut prendre en considération la plus longue durée du début d'action de TOUJEO avant d'arrêter l'insuline intraveineuse. La totalité de l'effet hypoglycémiant peut ne pas être apparente pendant au moins 5 jours (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Hypokaliémie
L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques possibles de toutes les insulines, particulièrement lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse. Toutefois, TOUJEO ne doit pas être administré par voie intraveineuse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Généralités). Si elle n'est pas soignée, l'hypokaliémie peut entraîner une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire, voire la mort. Cet effet indésirable clinique possible est plus susceptible de survenir chez les patients qui présentent un risque d'hypokaliémie (p. ex., ceux qui prennent des médicaments pour faire baisser le taux de potassium), chez les patients qui prennent des médicaments sensibles aux concentrations sériques de potassium ou chez les patients qui présentent une déperdition potassique attribuable à diverses causes (p. ex., une diarrhée). Il faut surveiller les taux de potassium chez les patients qui présentent un risque d'hypokaliémie.

L'insuline peut entraîner une rétention sodique et de l'œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Rétention liquidienne et insuffisance cardiaque avec l'utilisation concomitante d'agonistes du PPAR-gamma
Les thiazolidinédiones (TZD), qui sont des agonistes du récepteur gamma des proliférateurs de peroxysomes (PPAR-gamma), peuvent causer une rétention liquidienne liée à la dose, particulièrement quand elles sont utilisées en association avec l'insuline. La rétention liquidienne peut conduire à l'insuffisance cardiaque ou l'exacerber. Les patients traités par l'insuline, y compris TOUJEO, et par un agoniste du PPAR-gamma, doivent être surveillés pour déceler des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque. Si une insuffisance cardiaque se manifeste, elle doit être prise en charge conformément aux normes de soins actuelles et il faut envisager d'interrompre ou de réduire la dose d'agoniste de PPAR-gamma.

Les stylos injecteurs préremplis TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR ne doivent pas être utilisés par plus d'une personne pour éviter la transmission de maladies.

Prévention des erreurs de médication

Il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre TOUJEO et les autres insulines ne surviennent. On a signalé la survenue d'erreurs de médication impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que des insulines à longue durée d'action (voir PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).

Les patients doivent être informés que TOUJEO est disponible en 2 stylos préremplis jetables:

- TOUJEO SoloSTAR contient 450 unités de TOUJEO U-300. Il délivre des doses par incréments d'une unité et peut administrer jusqu'à 80 unités en une seule injection.
- TOUJEO DoubleSTAR contient 900 unités de TOUJEO U-300. **Il est recommandé chez les patients ayant besoin de 20 unités ou plus par jour**. Il délivre des doses par incréments de 2 unités et peut administrer jusqu'à 160 unités en une seule injection.

Les patients doivent être avisés que le pointeur de la dose sur le stylo injecteur prérempli jetable TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR indique le nombre d'unités de TOUJEO qui seront injectées. Les stylos injecteurs préremplis TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR ont été spécialement conçus pour TOUJEO; **aucun nouveau calcul de la dose n'est donc nécessaire** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).

Pour éviter les erreurs d'administration et un éventuel surdosage, les patients doivent également être avisés de ne jamais utiliser une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur prérempli SoloSTAR ou DoubleSTAR étant donné que les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, SURDOSAGE et PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).

Les patients doivent également être avisés de ne pas réutiliser les aiguilles. Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée au stylo injecteur avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles augmente le risque de les voir se bloquer, ce qui pourrait causer un sous-dosage ou un surdosage. Dans le cas d'une aiguille bloquée, les patients doivent suivre les instructions décrites à l'étape 3 du « mode d'emploi » du TOUJEO SoloSTAR ou du TOUJEO DoubleSTAR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).

Comme c'est le cas avec tous les stylos injecteurs d'insuline, les patients doivent vérifier visuellement le nombre d'unités sélectionné sur le compteur de dose du stylo injecteur. Les patients aveugles ou qui ont une mauvaise vision doivent être avisés d'obtenir de l'aide d'une autre personne qui a une bonne vision et qui est formée pour l'utilisation du dispositif injecteur d'insuline.

Risques professionnels

La capacité de concentration ou de réaction peut être réduite en cas d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou, par exemple, à la suite d'un trouble visuel. Cela peut représenter un risque dans les circonstances où il importe de conserver cette capacité intacte (p. ex., lors de la conduite d'un véhicule automobile ou de l'utilisation d'une machine).

On doit donc recommander aux patients de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas conscience des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie, ou encore, qui sont sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Le patient devrait avoir la sagesse de ne pas conduire un véhicule automobile ou faire fonctionner une machine dans de telles circonstances.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment associé à l'insuline, y compris à TOUJEO. Une hypoglycémie grave peut provoquer des crises, mettre la vie en danger ou entraîner le décès. L'hypoglycémie peut altérer la capacité de concentration et le temps de réaction; cela peut mettre l'individu concerné et les autres en danger, dans des situations où ces capacités sont importantes (p. ex., lorsqu'on conduit ou que l'on fait fonctionner d'autres machines). L'hypoglycémie peut survenir soudainement et ses symptômes peuvent différer chez chaque personne, ainsi que changer au cours du temps chez la même personne. Les patients qui souffrent d'un diabète de longue date, d'une neuropathie diabétique, qui prennent des médicaments bloquant le système nerveux sympathique (comme des bêta-bloquants) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), ou ceux qui ont des épisodes récurrents d'hypoglycémie peuvent être moins à même de percevoir les symptômes d'hypoglycémie.

Facteurs de risque d'hypoglycémie
Le moment de survenue de l'hypoglycémie reflète habituellement le profil d'activité en fonction du temps de la préparation d'insuline administrée. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la courbe de l'effet hypoglycémiant en fonction du temps de TOUJEO peut varier d'un individu à l'autre ou à différents moments chez le même individu; celle-ci dépend de nombreux facteurs, dont le point d'injection ainsi que l'irrigation sanguine et la température au point d'injection (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les autres facteurs pouvant augmenter le risque d'hypoglycémie sont notamment des changements dans la composition des repas (p. ex., contenu en macronutriments ou heures des repas), des changements du niveau d'activité physique ou des changements des médicaments concomitants (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent courir un risque plus élevé d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, biliaire ou pancréatique, Insuffisance rénale et Populations particulières).

Stratégies pour atténuer le risque d'hypoglycémie
Les patients et les soignants doivent être formés pour reconnaître l'hypoglycémie et la prendre en charge. L'autosurveillance de la glycémie joue un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge de l'hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller la glycémie plus fréquemment aux patients qui courent un risque plus élevé d'hypoglycémie et à ceux qui sont moins aptes à percevoir les symptômes de l'hypoglycémie. Afin de minimiser les risques d'hypoglycémie, il ne faut pas administrer TOUJEO par voie intraveineuse, intramusculaire ou dans une pompe à insuline, ni diluer ou mélanger TOUJEO avec d'autres produits ou solutions à base d'insuline.

Hyperglycémie

La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement peut donner lieu à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique, particulièrement chez les patients atteints de diabète de type 1. Une réaction hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.

Autres

La présence d'affections telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie ou un phéochromocytome peut venir compliquer la maîtrise du diabète.

Insuffisance hépatique, biliaire ou pancréatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de TOUJEO n'ont pas été évalués. Une surveillance fréquente de la glycémie et des ajustements posologiques de TOUJEO pourraient être nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système immunitaire

Lipodystrophie et lipoatrophie

Comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au point d'injection et retarder l'absorption de l'insuline.

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux sous-cutané). Les patients doivent être avisés de consulter leur médecin s'ils remarquent une de ces affections.

Réactions allergiques généralisées

Des réactions allergiques graves, mettant la vie en danger, généralisées, y compris l'anaphylaxie, peuvent survenir avec des produits à base d'insuline, y compris TOUJEO. Si des réactions d'hypersensibilité se produisent, il faut arrêter de prendre TOUJEO, traiter conformément aux

normes de soins et maintenir le patient sous surveillance jusqu'à la résolution des symptômes et des signes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). TOUJEO est contre-indiqué chez les patients qui ont eu des réactions d'hypersensibilité à l'insuline glargine ou à l'un de ses excipients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allergie locale au niveau du point d'injection

Dans les études cliniques sur TOUJEO menées chez les patients adultes, l'incidence des réactions globales au niveau du point d'injection était similaire entre les patients traités par TOUJEO (2,5 %) et les patients traités par LANTUS (2,8 %). La plupart des réactions mineures aux insulines disparaissent généralement en quelques jours ou quelques semaines (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Les autres réactions au point d'injection avec une insulinothérapie comprennent une rougeur, une douleur, des démangeaisons, de l'urticaire, une enflure et une inflammation. Une rotation continue des points d'injection dans une même région peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. La plupart des réactions légères à l'insuline disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (présence de substances irritantes pour la peau dans l'agent désinfectant ou technique d'injection inadéquate), ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un de ses excipients (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Production d'anticorps

Les patients ayant acquis des anticorps anti-insuline humaine peuvent présenter une hypersensibilité à d'autres insulines, d'où un risque d'hypoglycémie et/ou de réaction allergique croisée.

L'administration d'insuline, y compris TOUJEO, peut entraîner la formation d'anticorps contre l'insuline. Comme c'est le cas pour toutes les insulines, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Production d'anticorps).

Affections intercurrentes

Les besoins en insuline peuvent être modifiés par la présence de troubles intercurrents, qu'il s'agisse d'une infection, d'une maladie physique, de troubles émotionnels ou de stress.

La présence d'une maladie intercurrente nécessite un renforcement de la surveillance métabolique. Dans de nombreux cas, des tests d'urine pour le dépistage des cétones sont indiqués, et il est souvent nécessaire d'ajuster la dose d'insuline. Les besoins en insuline sont souvent accrus. Chez les patients atteints de diabète de type 1, l'apport en glucides doit être maintenu même si les patients ne sont pas capables de manger, ne peuvent manger que de petites quantités de nourriture, vomissent, etc. L'insuline ne doit jamais être totalement supprimée chez ces patients.

Ophtalmologique

Rétinopathie

Un changement marqué de l'équilibre glycémique peut causer un déficit visuel passager en raison d'une altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin.

Le maintien de l'équilibre glycémique à long terme réduit le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, comme avec toute autre insulinothérapie, l'intensification du traitement et l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique peuvent entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Des épisodes d'hypoglycémie graves peuvent provoquer une amaurose temporaire chez les patients atteints d'une rétinopathie proliférative, en particulier si elle n'est pas traitée par photocoagulation (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Instauration de l'insulinothérapie et renforcement du contrôle glycémique).

Fonction rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de TOUJEO n'ont pas été évalués. Une surveillance fréquente de la glycémie et des ajustements posologiques de TOUJEO pourraient être nécessaires chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Populations particulières

Femmes enceintes

Résumé des risques
Toutes les grossesses comportent un risque de base d'anomalies congénitales, de perte ou d'autres issues défavorables, indépendamment de l'exposition aux médicaments. Ce risque de base est accru en cas de grossesse compliquée par l'hyperglycémie, et il peut être diminué par un bon contrôle métabolique. Il est essentiel de maintenir un équilibre métabolique optimal avant la conception et durant toute la grossesse chez les patientes diabétiques et chez celles qui ont des antécédents de diabète gestationnel. Chez les patientes qui ont un diabète ou un diabète gestationnel, les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse, mais ils augmentent en général au cours des deuxième et troisième trimestres pour finalement diminuer rapidement après l'accouchement. Une surveillance étroite de la glycémie est donc essentielle chez ces patientes. Par conséquent, il faut aviser les patientes d'informer leur médecin si elles ont l'intention de devenir enceintes ou si elles le deviennent alors qu'elles prennent TOUJEO.

Données chez l'humain
Il n'existe pas d'études cliniques sur l'utilisation de TOUJEO chez les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la ré-

ponse chez l'humain, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques pour le fœtus.

Données chez l'animal
Des études sur la reproduction et la tératologie en présence d'injection sous-cutanée d'insuline glargine et d'insuline humaine régulière ont été menées chez les rats et les lapins de l'Himalaya. L'insuline glargine a été administrée à des rates avant et pendant l'accouplement, et tout au long de la grossesse à des doses allant jusqu'à 0,36 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 50 fois la dose recommandée chez l'humain en injection sous-cutanée, en commençant par des doses de 0,2 unité/kg/jour (0,007 mg/kg/jour). Chez les lapins, des doses de 0,072 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 10 fois la dose initiale de 0,2 unité/kg/jour (0,007 mg/kg/jour) recommandée chez l'humain en injection sous-cutanée, ont été administrées pendant l'organogenèse. Les effets de l'insuline glargine ne se sont pas avérés généralement différents de ceux observés avec l'insuline humaine régulière chez les rats ou les lapins. Cependant, chez les lapins, cinq fœtus de deux portées du groupe ayant reçu une dose élevée présentaient une dilatation des ventricules cérébraux. La fertilité et le développement embryonnaire précoce semblaient normaux.

Femmes qui allaitent

L'insuline endogène est présente dans le lait maternel; on ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments, y compris l'insuline humaine, sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lors de l'administration de TOUJEO à une femme qui allaite. L'utilisation de TOUJEO est compatible avec l'allaitement, mais il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline chez les femmes diabétiques qui allaitent.

Pédiatrie (< 18 ans)

TOUJEO peut être utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus. Aucune expérience clinique n'a été acquise avec TOUJEO chez les enfants atteints de diabète de type 1 âgés de moins de 6 ans ni chez les patients atteints de diabète de type 2 âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans)

Dans des études cliniques contrôlées, 30 sur 304 (9,8 %) patients traités par TOUJEO atteints d'un diabète de type 1 et 327 sur 1242 (26,3 %) patients traités par TOUJEO atteints d'un diabète de type 2 avaient 65 ans et plus. Parmi ceux-ci, 6 (2,0 %) patients atteints d'un diabète de type 1 et 37 (3,0 %) patients atteints d'un diabète de type 2 avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale touchant l'efficacité et l'innocuité des produits n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Chez les patients âgés atteints de diabète, la dose initiale, les paliers d'augmentation et la dose d'entretien doivent être ajustés avec prudence afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez la personne âgée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie). En effet, chez la personne âgée, la détérioration progressive de la fonction rénale peut s'accompagner d'une baisse constante des besoins en insuline. Une surveillance rigoureuse de la glycémie et l'ajustement posologique de l'insuline ou de ses analogues, y compris de TOUJEO, peuvent être nécessaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, biliaire ou pancréatique et Insuffisance rénale).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études cliniques menées sur TOUJEO (voir ESSAIS CLINIQUES) et pendant l'expérience clinique avec LANTUS (insuline glargine, 100 U/mL).

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant effectués dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux constatés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés au médicament et pour le calcul approximatif des taux.

A. Diabète de type 1 et de type 2 chez l'adulte

Les fréquences des effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques sur TOUJEO chez les patients atteints de diabète de type 1 et de diabète de type 2 sont énumérées dans le Tableau 1 et le Tableau 2 ci-dessous.

Les événements indésirables les plus fréquents (quelle qu'en soit la cause) chez les patients atteints de diabète de type 1 sont résumés au Tableau 1.

Tableau 1 – Effets indésirables chez les adultes atteints de diabète de type 1 dans deux essais cliniques de 26 semaines et 16 semaines mis en communs (effets indésirables ayant une incidence ≥ 1 %)

Terme privilégié n (%)	TOUJEO (n = 304)	LANTUS (n = 304)
Rhinopharyngite	39 (12,8 %)	33 (10,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (9,5 %)	23 (7,6 %)
Maux de tête	14 (4,6 %)	14 (4,6 %)
Grippe	10 (3,3 %)	12 (3,9 %)
Dorsalgies (maux de dos)	9 (3,0 %)	7 (2,3 %)
Hypoglycémie	9 (3,0 %)	12 (3,9 %)
Sinusite	9 (3,0 %)	5 (1,6 %)
Nausées	8 (2,6 %)	5 (1,6 %)
Diarrhée	7 (2,3 %)	6 (2,0 %)
Fatigue	7 (2,3 %)	7 (2,3 %)
Bronchite	6 (2,0 %)	6 (2,0 %)
Gain pondéral	6 (2,0 %)	2 (0,7 %)
Arthralgie	5 (1,6 %)	3 (1,0 %)
Gastroentérite	5 (1,6 %)	8 (2,6 %)
Ecchymose au point d'injection	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)
Congestion nasale	5 (1,6 %)	4 (1,3 %)
Œdème périphérique	5 (1,6 %)	5 (1,6 %)
Pyrexie	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)
Congestion des sinus	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)
Infection virale	5 (1,6 %)	1 (0,3 %)
Vomissements	5 (1,6 %)	12 (3,9 %)
Toux	4 (1,3 %)	4 (1,3 %)
Infection virale gastrointestinale	4 (1,3 %)	0
Malaise	4 (1,3 %)	2 (0,7 %)
Douleur oropharyngée	4 (1,3 %)	7 (2,3 %)
Infections urinaires	4 (1,3 %)	4 (1,3 %)
Pharyngite streptococcique	3 (1,0 %)	5 (1,6 %)

Les effets indésirables les plus fréquents (quelle qu'en soit la cause) chez les patients atteints de diabète de type 2 sont résumés au Tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables chez les adultes atteints de diabète de type 2 dans trois essais cliniques de 26 semaines mis en communs (effets indésirables ayant une incidence ≥ 1 %)

Terme privilégié n (%)	TOUJEO (n = 1242)	LANTUS (n = 1246)
Rhinopharyngite	88 (7,1 %)	72 (5,8 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	71 (5,7 %)	67 (5,4 %)
Maux de tête	61 (4,9 %)	47 (3,8 %)
Diarrhée	47 (3,8 %)	38 (3,0 %)
Bronchite	41 (3,3 %)	42 (3,4 %)
Nausées	40 (3,2 %)	27 (2,2 %)
Œdème périphérique	34 (2,7 %)	36 (2,9 %)
Dorsalgies (maux de dos)	30 (2,4 %)	37 (3,0 %)

Terme privilégié n (%)	TOUJEO (n = 1242)	LANTUS (n = 1246)
Grippe	30 (2,4 %)	33 (2,6 %)
Hypertension	29 (2,3 %)	24 (1,9 %)
Infections urinaires	29 (2,3 %)	24 (1,9 %)
Arthralgie	26 (2,1 %)	33 (2,6 %)
Fatigue	26 (2,1 %)	20 (1,6 %)
Sinusite	26 (2,1 %)	31 (2,5 %)
Gastroentérite virale	22 (1,8 %)	13 (1,0 %)
Vomissements	21 (1,7 %)	24 (1,9 %)
Étourdissements	20 (1,6 %)	19 (1,5 %)
Toux	19 (1,5 %)	25 (2,0 %)
Douleurs dans les extrémités	19 (1,5 %)	19 (1,5 %)
Anxiété	18 (1,4 %)	5 (0,4 %)
Spasmes musculaires	18 (1,4 %)	15 (1,2 %)
Gastroentérite	17 (1,4 %)	17 (1,4 %)
Dépression	16 (1,3 %)	17 (1,4 %)
Douleur oropharyngée	16 (1,3 %)	12 (1,0 %)
Insomnie	15 (1,2 %)	14 (1,1 %)
Constipation	14 (1,1 %)	8 (0,6 %)
Douleurs musculosquelettiques	14 (1,1 %)	13 (1,0 %)
Dyspepsie	13 (1,0 %)	9 (0,7 %)
Gain pondéral	13 (1,0 %)	7 (0,6 %)

Effets indésirables peu courants du médicament lors des essais cliniques (< 1 %)

Diabète de type 1

Troubles de la vue : Irritation oculaire

Troubles gastro-intestinaux : Sécheresse buccale, altération de la vidange gastrique

Troubles généraux et affections au point d'administration : Fatigue, ecchymose au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection

Infections et infestations : Infection mycotique vulvo-vaginale

Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé : Contusion, surdosage, examens, prise de poids

Troubles métaboliques et nutritionnels : Déshydratation, augmentation de l'appétit

Troubles du système nerveux : Maux de tête, hypoesthésie, paresthésie, tremblements

Troubles psychiatriques : Insomnie, troubles du sommeil

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Lipohypertrophie, éruption cutanée

Diabète de type 2

Troubles du système sanguin et lymphatique : Lymphadénopathie

Troubles cardiaques : Palpitations

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Acouphènes

Troubles de la vue : Vision brouillée, altération de la vue

Troubles gastro-intestinaux: Inconfort abdominal, distension abdominale, douleur abdominale inférieure, constipation, nausées, vomissements

Troubles généraux et affections au point d'administration : Asthénie, fatigue, faim, ecchymose au point d'injection, inconfort au point d'injection, érythème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, inflammation au point d'injection, irritation au point d'injection, prurit au point d'injection, réaction au point d'injection, œdème périphérique

Infections et infestations : Sinusite aiguë, gastroentérite virale

Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé : Surdosage accidentel, réactions liées à l'injection, surdosage intentionnel, surdosage, toxicité à divers agents

Examens : Augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution de la glycémie, fluctuation de la glycémie, augmentation de poids

Troubles métaboliques et nutritionnels : Prise de poids anormale, hyperglycémie, augmentation de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Arthralgie, spasmes musculaires, myalgie

Troubles du système nerveux : Étourdissements, vertiges orthostatiques, maux de tête, coma hypoglycémique, perte de sensation, tremblements

Troubles psychiatriques : Insomnie, agitation

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Alopécie, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes

Troubles vasculaires : Bouffées de chaleur, hypotension

Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'emploi de TOUJEO (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) sont les suivants :

Instauration de l'insulinothérapie et renforcement du contrôle glycémique

Un renforcement ou une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associé à un trouble transitoire et réversible de l'indice de réfraction ophtalmologique, une aggravation de la rétinopathie diabétique et une neuropathie périphérique aiguë. Cependant, une glycémie maîtrisée à long terme diminue le risque de rétinopathie et de neuropathie diabétique.

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Allergie locale au niveau du point d'injection

Comme c'est le cas avec toute insulinothérapie, de telles réactions comprennent une rougeur, une douleur, des démangeaisons, de l'urticaire, une enflure et une inflammation. Dans les études cliniques sur TOUJEO menées chez les patients adultes, l'incidence des **réactions globales au niveau du point d'injection** était similaire entre les patients traités par TOUJEO (2,5 %) et les patients traités par LANTUS (2,8 %). La plupart des réactions légères à l'insuline disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

Le nombre de signalements d'une douleur au niveau du point d'injection était similaire dans les deux groupes de traitement (0,8 % pour TOUJEO vs 0,9 % pour LANTUS).

Allergie systémique

Les réactions allergiques immédiates sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent, par exemple, être associées à des réactions cutanées généralisées, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension ou un choc et peuvent mettre la vie en danger.

Production d'anticorps (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité.

Dans une étude de 6 mois menée chez des patients souffrant d'un diabète de type 1, 79 % des patients dans les deux groupes TOUJEO et LANTUS étaient positifs pour les anticorps anti-insuline (AAI) au moins une fois pendant l'étude, y compris 62 % des patients pour TOUJEO et 54 % pour LANTUS qui étaient positifs au début du traitement, tandis que pendant l'étude, 49 % des patients ont produit des anticorps contre le médicament (ACM [c.-à-d. des anticorps anti-insuline glargine]) pour TOUJEO et 57 % pour LANTUS. Soixante-dix-neuf pour cent des patients positifs pour les AAI sous TOUJEO et 78 % sous LANTUS selon le test anticorps au début du traitement sont restés positifs pour les AAI au mois 6.

Dans deux études de 6 mois menées chez des patients souffrant d'un diabète de type 2, 52 % des patients dans les deux groupes étaient positifs pour les AAI au moins une fois pendant l'étude, y compris 42 % des patients pour TOUJEO et 38 % pour LANTUS qui étaient positifs au début de l'étude, tandis que pendant l'étude, 25 % des patients ont produit des anticorps contre le médicament pour TOUJEO et 27 % pour LANTUS. Soixante-dix-huit pour cent des patients positifs pour les AAI sous TOUJEO et 79 % sous LANTUS selon le test anticorps au début de l'étude sont restés positifs pour les AAI au mois 6.

La détection de la formation d'anticorps est fortement tributaire de la sensibilité et de la spécificité du test et peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la méthodologie d'analyse, le traitement des échantillons, le moment de leur prélèvement, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence d'anticorps anti-TOUJEO avec celle d'anticorps dans d'autres études ou dirigés contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent observé chez les patients utilisant l'insuline, y compris TOUJEO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le traitement TOUJEO, l'hypoglycémie grave était définie comme un événement exigeant l'assistance d'une autre personne pour administrer une action de réanimation. L'hypoglycémie symptomatique documentée était définie comme un événement comportant des symptômes typiques d'hypoglycémie, accompagné par une valeur de la glycémie plasmatique autosurveillée inférieure ou égale à 3,9 mmol/L; de tels événements sont signalés ci-dessous.

Diabète de type 1 (EDITION IV)

Hypoglycémie grave

Du départ au mois 6
L'incidence d'hypoglycémie grave chez les patients atteints de diabète de type 1 recevant TOUJEO et LANTUS dans le cadre d'un régime d'injections multiples quotidiennes était de 6,6 % (n/N = 18/274) et 9,5 % (n/N = 26/275) respectivement. Le taux de tels événements par année-patient était de 0,24 dans le groupe TOUJEO et de 0,34 dans le groupe LANTUS.

Du départ au mois 12
L'incidence d'hypoglycémie grave était de 9,1 % (n/N = 25/274) pour TOUJEO et de 11,3 % (n/N = 31/275) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 0,37 dans le groupe TOUJEO et de 0,24 dans le groupe LANTUS.

Hypoglycémie symptomatique documentée

Du départ au mois 6
L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée était de 85,0 % (n/N = 233/274) pour TOUJEO et de 83,6 % (n/N = 233/274) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 42,46 dans le groupe TOUJEO et de 38,93 dans le groupe LANTUS.

Du départ au mois 12
L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée était de 87,6 % (n/N = 240/274) pour TOUJEO et de 86,5 % (n/N = 238/275) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 39,09 dans le groupe TOUJEO et de 35,06 dans le groupe LANTUS.

Diabète de type 2

Hypoglycémie grave

EDITION I (patients souffrant d'un diabète de type 2, traités avec une insuline basale en association avec une insuline prandiale)

Du départ au mois 6
L'incidence d'hypoglycémie grave était de 5 % (n/N = 20/404) pour TOUJEO et de 5,7 % (n/N = 23/402) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 0,27 dans le groupe TOUJEO et de 0,24 dans le groupe LANTUS.

Du départ au mois 12
L'incidence d'hypoglycémie grave était de 6,7 % (n/N = 27/404) pour TOUJEO et de 7,5 % (n/N = 30/402) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 0,19 dans le groupe TOUJEO et de 0,14 dans le groupe LANTUS.

EDITION II et EDITION III (patients traités avec une insuline basale et des antihyperglycémiants)

Du départ au mois 6
Dans les deux études, l'incidence d'hypoglycémie grave était de 1,0 % (n/N = 8/838) pour TOUJEO et de 1,2 % (n/N = 10/844) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 0,02 dans le groupe TOUJEO et de 0,04 dans le groupe LANTUS.

Du départ au mois 12
Dans les deux études, l'incidence d'hypoglycémie grave était de 1,6 % (n/N = 13/838) pour TOUJEO et de 1,8 % (n/N = 15/844) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 0,02 dans le groupe TOUJEO et de 0,03 dans le groupe LANTUS.

Hypoglycémie symptomatique documentée

EDITION I (patients souffrant d'un diabète de type 2, traités avec une insuline basale en association avec une insuline prandiale)

Du départ au mois 6
L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée était de 70,0 % (n/N = 283/404) pour TOUJEO et de 77,9 % (n/N = 313/402) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 13,48 dans le groupe TOUJEO et de 14,76 dans le groupe LANTUS.

Du départ au mois 12
L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée était de 74,8 % (n/N = 302/404) pour TOUJEO et de 82,8 % (n/N = 333/402) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 12,07 dans le groupe TOUJEO et de 11,70 dans le groupe LANTUS.

EDITION II et EDITION III (patients traités avec une insuline basale et des antihyperglycémiants)

Du départ au mois 6
Dans les 2 études, l'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée était de 39,7 % pour TOUJEO et de 46,2 % pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 4,49 dans le groupe TOUJEO et de 5,91 dans le groupe LANTUS.

Du départ au mois 12
Dans les deux études, l'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée était de 48,6 % (n/N = 407/838) pour TOUJEO et de 53,3 % (n/N = 450/844) pour LANTUS. Le taux de tels événements par année-patient était de 4,20 dans le groupe TOUJEO et de 4,73 dans le groupe LANTUS.

Rétention sodique et œdème

L'insuline, y compris TOUJEO, peut entraîner une **rétention sodique et de l'œdème**, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Lipodystrophie
L'utilisation à long terme de l'insuline, y compris de TOUJEO, peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau), une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux sous-cutané) ou une amylose cutanée localisée au point d'injection chez certains patients, pouvant affecter l'absorption de l'insuline (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Innocuité cardiovasculaire

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'établir l'innocuité cardiovasculaire de TOUJEO. Une étude sur les résultats cardiovasculaires, ORIGIN, a été menée avec LANTUS. On ne sait pas si les résultats de l'étude ORIGIN peuvent s'appliquer à TOUJEO.

L'étude « Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention » (c.-à-d. ORIGIN) était une étude ouverte, randomisée, menée auprès de 12 537 patients, qui a comparé LANTUS aux soins standard par rapport au délai avant la survenue du premier événement cardiovasculaire majeur. Un événement cardiovasculaire majeur était défini par le critère composite des décès attribuables à une cause cardiovasculaire, des infarctus du myocarde non mortels et des accidents vasculaires cérébraux non mortels. Dans l'étude ORIGIN, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs était similaire entre LANTUS et les soins standard (rapport de risque [IC de 95 %] pour un événement cardiovasculaire majeur : 1,02 [0,94 - 1,11]).

Prise de poids
Il y a eu une prise de poids avec certaines insulinothérapies, y compris avec TOUJEO, qui a été attribuée aux effets anaboliques de l'insuline et à la baisse de la glycosurie (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES, Résultats des études).

B. Diabète de type 1 chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de TOUJEO ont été démontrées dans le cadre d'un essai mené auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à < 18 ans atteints de diabète de type 1. La fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables observées au sein de cette population pédiatrique ne différaient pas de celles observées dans le cadre de l'expérience acquise au sein de la population de patients diabétiques adultes (voir ESSAIS CLINIQUES).

Dans l'étude menée au sein d'une population pédiatrique, l'incidence de l'hypoglycémie grave a été numériquement plus faible chez les patients du groupe TOUJEO que chez ceux du groupe LANTUS (voir le Tableau 3).

On ne dispose pas de données cliniques sur l'innocuité de TOUJEO chez les enfants atteints de diabète de type 1 âgés de moins de 6 ans.

Tableau 3 - Nombre (%) de patients atteints de diabète de type 1 qui avaient subi au moins un épisode d'hypoglycémie grave à la semaine 26 des essais cliniques menés auprès de populations pédiatriques

	TOUJEO (n = 233)	**LANTUS** (n = 228)
Hypoglycémie grave	14 (6 %)	20 (8,8 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs substances peuvent modifier le métabolisme du glucose et donc nécessiter un ajustement de la dose d'insuline et une étroite surveillance glycémique.

Interactions médicament-médicament

Médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie
Le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation de TOUJEO peut être accru par des antidiabétiques, des inhibiteurs de l'ECA, des agents bloquants du récepteur de l'angiotensine II, le disopyramide, les fibrates, la fluoxétine, les inhibiteurs de monoamine oxydase, la pentoxifylline, le pramlintide, le propoxyphène, les salicylates, les analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide) et les antibiotiques sulfamidés. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement posologique et de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque TOUJEO est administré en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments susceptibles de diminuer l'effet hypoglycémiant de TOUJEO
L'effet hypoglycémiant de TOUJEO peut être diminué lors d'une administration concomitante avec des antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine), des corticostéroïdes, le danazol, des diurétiques, des œstrogènes, le glucagon, l'isoniazide, la niacine, des contraceptifs oraux, des phénothiazines, des progestatifs (comme p. ex., dans les contraceptifs oraux), des inhibiteurs de protéase, la somatropine, des agents sympathomimétiques (p. ex., albutérol, épinéphrine, terbutaline) et des hormones thyroïdiennes. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement posologique et de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque TOUJEO est administré en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments susceptibles d'augmenter ou de diminuer l'effet hypoglycémiant de TOUJEO
L'effet hypoglycémiant de TOUJEO peut être augmenté ou diminué lors d'une administration concomitante avec de l'alcool, des bêta-bloquants, la clonidine et des sels de lithium. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut ensuite être suivie d'une hyperglycémie. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement posologique et de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque TOUJEO est administré en concomitance avec ces médicaments.

Médicaments pouvant affecter les signes et symptômes d'hypoglycémie
Les signes et les symptômes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) peuvent être atténués quand des bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine sont administrés en concomitance avec TOUJEO.

Autre :

La prise concomitante d'une TZD et d'insuline n'est pas indiquée afin d'éviter le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment
Aucune interaction n'a été établie avec la prise concomitante d'aliments.

Interactions médicament-plante médicinale
Aucune interaction n'a été établie avec la prise concomitante d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire
Aucune interaction n'a été établie avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

TOUJEO (insuline glargine à 300 U/mL) est offert en deux stylos injecteurs préremplis jetables :

- Le stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR contient 450 unités de TOUJEO (insuline glargine à 300 unités/mL). Avec le stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR, une dose de 1 à 80 unités peut être injectée par paliers de 1 unité en une seule injection.
- Le stylo injecteur prérempli TOUJEO DoubleSTAR contient 900 unités de TOUJEO (insuline glargine à 300 unités/mL). Avec le stylo injecteur prérempli TOUJEO DoubleSTAR, une dose de 2 à 160 unités peut être injectée par paliers de 2 unités en une seule injection. **TOUJEO DoubleSTAR est un stylo injecteur prérempli de grande capacité qui est recommandé chez les patients ayant besoin de 20 unités ou plus par jour.** Chez un patient qui passe de TOUJEO SoloSTAR à TOUJEO DoubleSTAR, si la dose précédente était un nombre impair, la dose doit être augmentée ou diminuée de 1 unité.

Le compteur de doses du stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR ou TOUJEO DoubleSTAR montre le nombre d'unités de TOUJEO à injecter; il n'est pas nécessaire de convertir la dose.

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine dotée d'une faible solubilité à un pH neutre. À un pH de 4, soit celui de la solution injectable TOUJEO, l'insuline glargine est complètement soluble. Après une injection dans le tissu sous-cutané, l'acidité de la solution est neutralisée et cela entraîne la formation de précipités desquels l'insuline glargine est libérée en petites quantités de façon continuelle.

- Il faut injecter TOUJEO par voie sous-cutanée une fois par jour dans la région abdominale, la cuisse, les fesses ou le muscle deltoïde à la même heure chaque jour.
- Il faut varier les points d'injection d'une fois à l'autre au sein de la même région afin de réduire le risque de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

- La posologie de TOUJEO doit être personnalisée et ajustée en fonction des besoins métaboliques, des résultats de surveillance de la glycémie et des objectifs de maîtrise de la glycémie. La posologie de TOUJEO varie :
    - dans une plage de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité (avec le stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR);
    - dans une plage de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités (avec le stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR).
- Il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques en fonction de l'activité physique, des changements dans la composition des repas (c.-à-d. du contenu en macronutriments ou du moment de l'ingestion alimentaire), des changements de fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Afin de minimiser les risques d'hypoglycémie, il ne faut pas administrer TOUJEO par voie intraveineuse, intramusculaire ou dans une pompe à insuline.
- TOUJEO ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres produits ou solutions à base d'insuline. Un mélange ou une dilution peut modifier son profil d'activité en fonction du temps, et un mélange peut causer une précipitation.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose de départ chez les adultes et les enfants qui n'ont jamais pris d'insuline

Diabète de type 1 :

- La dose de départ recommandée de TOUJEO chez les patients atteints d'un diabète de type 1 qui n'ont jamais pris d'insuline est d'environ un tiers à la moitié de la dose quotidienne totale d'insuline. Le reste de la dose quotidienne totale d'insuline doit être administré sous forme d'insuline à courte durée d'action et réparti entre chacun des repas quotidiens. De manière générale, on peut utiliser 0,2 à 0,4 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel pour calculer la dose quotidienne initiale totale d'insuline chez les patients atteints d'un diabète de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline.
- L'effet hypoglycémiant maximal d'une dose de TOUJEO peut prendre cinq jours pour se manifester complètement et la première dose de TOUJEO peut être insuffisante pour répondre aux besoins métaboliques pendant les premières 24 heures d'utilisation (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Afin de minimiser les risques associés à une exposition insuffisante à l'insuline lorsqu'on instaure le traitement par TOUJEO, il faut surveiller quotidiennement la glycémie, ajuster TOUJEO selon les directives et ajuster les traitements hypoglycémiants concomitants selon la norme de soins.

Diabète de type 2 :

- La dose initiale recommandée de TOUJEO chez les patients atteints d'un diabète de type 2 n'ayant jamais pris d'insuline est de 0,2 unité par kilogramme de poids corporel une fois par jour. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antidiabétiques quand on commence le traitement par TOUJEO afin de minimiser les risques d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose de départ chez les patients ayant un diabète de type 1 ou de type 2 suivant déjà une insulinothérapie

Lorsqu'on remplace une insuline à action intermédiaire ou à action prolongée par TOUJEO, il peut être nécessaire de modifier la dose de l'insuline basale et de rectifier un traitement antihyperglycémiant concomitant.

Remplacement de LANTUS 100 U/mL par Toujeo

- L'insuline glargine à 100 unités/mL et TOUJEO ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas directement interchangeables.
- Quand on remplace LANTUS (insuline glargine à 100 unités/mL) par TOUJEO, la dose de départ de TOUJEO peut être la même que celle de LANTUS, mais il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne de TOUJEO pour obtenir une glycémie plasmatique dans la plage voulue.

Remplacement d'autres insulines basales par Toujeo

- Quand on remplace des insulines basales administrées une fois par jour par TOUJEO administré une fois par jour, la dose de départ de TOUJEO peut être la même que celle de l'insuline basale antérieure.
- Quand on remplace des insulines basales administrées deux fois par jour par TOUJEO administré une fois par jour, la dose initiale recommandée de TOUJEO est 80 % de la dose quotidienne totale de l'insuline basale dont la prise est interrompue.

Afin de minimiser le risque d'hyperglycémie lorsque les patients passent à TOUJEO, il faut surveiller fréquemment la glycémie pendant les premières semaines de traitement, ajuster la dose de TOUJEO selon les directives et la dose des autres traitements hypoglycémiants selon la norme de soins (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Remplacement de Toujeo par d'autres insulines basales

- Une surveillance métabolique étroite sous supervision médicale est recommandée pendant la période de substitution et dans les premières semaines qui suivent.
- Veuillez-vous reporter aux informations posologiques concernant le produit médicinal que le patient commence à prendre.

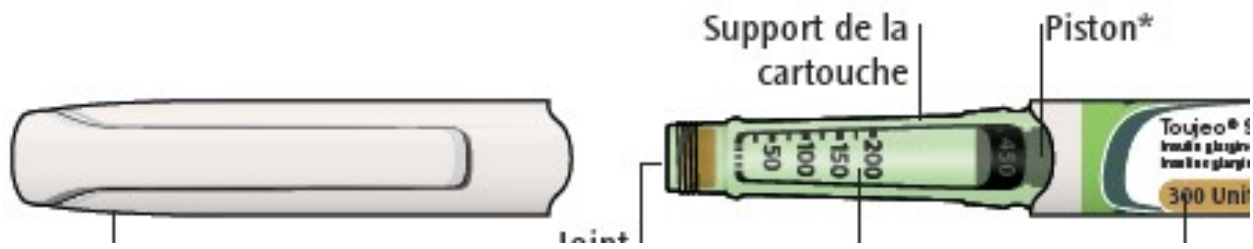
Aucune expérience clinique n'a été acquise avec TOUJEO chez les enfants atteints de diabète de type 1 âgés de moins de 6 ans ni chez les patients atteints de diabète de type 2 âgés de moins de 18 ans.

Préparation et manipulation :

TOUJEO est une solution transparente et non pas une suspension; elle ne nécessite donc pas de remise en suspension avant l'utilisation.

Dans la mesure où la solution et son contenant le permettent, on doit examiner tout produit destiné à une administration parentérale avant de l'administrer. TOUJEO ne doit être utilisé que si la solution est claire, incolore et exempte de particules en suspension, et qu'elle a la viscosité de l'eau. Pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection, on recommande de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

Stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR



* Le piston n'est visible qu'après l'injection de quelques doses.

Stylo injecteur prérempli TOUJEO DoubleSTAR

* Le piston n'est visible qu'après l'injection de quelques doses.

Instructions importantes concernant l'administration

- Avant de commencer le traitement par TOUJEO, les patients doivent être formés par leur professionnel de la santé pour une utilisation appropriée et formés à la technique d'injection. La formation réduit le risque d'erreurs dans l'administration, comme des piqûres d'aiguille et des doses incomplètes.
- Les patients doivent suivre le mode d'emploi pour utiliser leur stylo injecteur et s'administrer TOUJEO correctement.

Avec le stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR, une dose de 1 à 80 unités peut être injectée par paliers de 1 unité.

Avec le stylo injecteur prérempli TOUJEO DoubleSTAR, une dose de 2 à 160 unités peut être injectée par paliers de 2 unités.

- Le pointeur de la dose indique le nombre d'unités de TOUJEO qui seront injectées. Le stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR ou TOUJEO DoubleSTAR a été spécialement conçu pour TOUJEO; **aucun nouveau calcul de la dose n'est donc nécessaire**.
- **TOUJEO ne doit jamais être aspiré dans une seringue à partir de la cartouche du <u>stylo injecteur</u> prérempli,** car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO.
- **Les patients doivent également être avisés de ne pas réutiliser les aiguilles.** Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée au stylo injecteur avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles pourrait augmenter le risque de les voir se bloquer, ce qui pourrait causer un sous-dosage ou un surdosage. Utiliser une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection minimise également le risque de contamination et d'infection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).
- Il faut aviser les patients d'inspecter visuellement la solution de TOUJEO afin de détecter la présence de particules ou d'une décoloration avant l'administration, et de ne l'utiliser que si la solution est claire, incolore et exempte de particules en suspension.
- Le stylo injecteur est destiné à l'usage d'un seul patient. Le stylo ne doit être partagé avec personne, y compris avec d'autres membres de la famille. Le stylo ne doit pas être utilisé sur plus d'un patient.
- Réfrigérer les stylos préremplis TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR non utilisés (non ouverts).

Mélange et dilution

TOUJEO ne doit pas être mélangé avec d'autres produits à base d'insuline. Tout mélange modifie le profil d'activité en fonction du temps de TOUJEO et cause une précipitation.

TOUJEO ne doit pas être dilué. Toute dilution risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de TOUJEO.

SURDOSAGE

Une administration excessive d'insuline peut causer de l'hypoglycémie et de l'hypokaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent se traiter avec du glucose administré par voie orale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du médicament, la composition des repas ou le niveau d'activité physique. Les épisodes d'hypoglycémie plus grave avec coma, crise ou atteinte neurologique peuvent se traiter avec du glucagon administré par voie intramusculaire/sous-cutanée ou avec du glucose concentré administré par voie intraveineuse. Il peut être nécessaire de continuer l'apport de glucides et de maintenir le patient sous observation, parce que l'hypoglycémie peut réapparaître après une normalisation clinique apparente. Il faut corriger l'hypokaliémie de manière appropriée.

Pour traiter un surdosage présumé, prenez contact avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale action de l'insuline, y compris de l'insuline glargine, est la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues exercent leur action hypoglycémiante en stimulant le captage du glucose par les tissus périphériques, principalement les muscles squelettiques et le tissu adipeux, de même qu'en inhibant la néoglucogenèse hépatique. L'insuline inhibe la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

Pharmacodynamique

La pharmacodynamique de TOUJEO chez les patients atteints d'un diabète de type 1 a été évaluée dans des études sur le clamp euglycémique suite à l'administration d'une dose quotidienne unique (0,4; 0,6 et 0,9 U/kg) ou de doses quotidiennes multiples (0,4; 0,6 U/kg). Après la première injection sous-cutanée de TOUJEO, l'action de TOUJEO commence à se manifester au cours d'une période de 6 heures suivant la dose. Après des doses quotidiennes multiples, une fois l'état stationnaire atteint, l'action de TOUJEO est constante tout au long d'une période de 24 heures. La courbe d'activité en fonction du temps de TOUJEO peut varier d'une personne à l'autre et chez une même personne.

Comparaison avec Lantus :

Suite à une dose unique sous-cutanée :

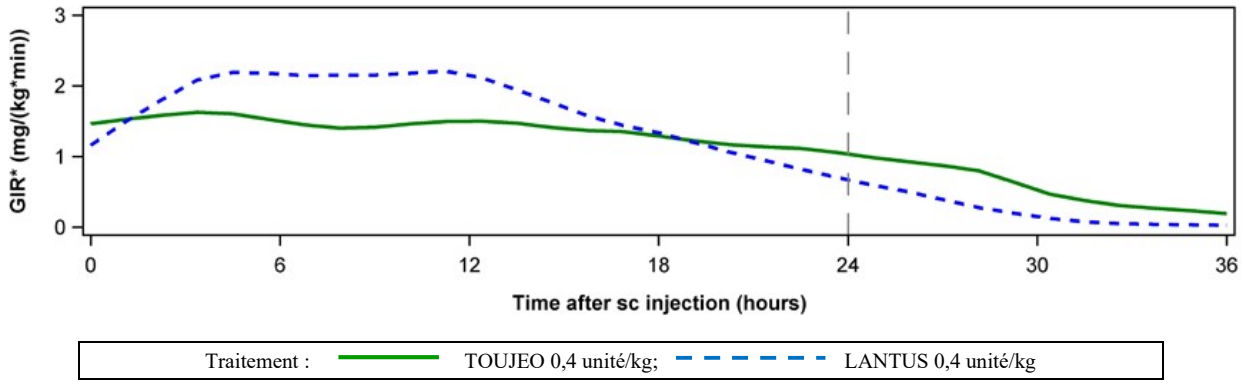
Il faut plus de temps à TOUJEO pour parvenir à des concentrations où son effet s'exerce en régime stationnaire et par conséquent, après une seule dose, en comparant unité pour unité, l'effet hypoglycémiant maximal (VPG_{max}) et sur 24 heures ($VPG\text{-}ASC_{0\text{-}24}$) de TOUJEO était inférieur à celui de LANTUS. L'effet hypoglycémiant global ($VPG\text{-}ASC_{0\text{-}36}$) de TOUJEO à 0,4 U/kg repré-

sentait seulement 12 % de l'effet hypoglycémiant d'une dose équivalente de LANTUS. Après une dose unique de TOUJEO à 0,6 U/kg, l'effet hypoglycémiant global représentait environ 33 % de l'effet d'une dose unique de LANTUS à 0,4 U/kg.

Suite à plusieurs doses quotidiennes sous-cutanées :

L'effet hypoglycémiant de TOUJEO augmentait avec le nombre d'administrations quotidiennes. La Figure 1 présente le profil pharmacodynamique de TOUJEO et de LANTUS après 8 jours d'injections sous-cutanées de 0,4 U/kg une fois par jour dans une étude sur le clamp euglycémique menée chez 30 patients atteints de diabète de type 1. En régime stationnaire, l'effet hypoglycémiant maximal (VPG_{max}) et sur 24 heures ($VPG\text{-}ASC_{0\text{-}24}$) de TOUJEO à 0,4 U/kg était inférieur d'environ 19 % et 27 %, respectivement, avec un profil de distribution différent, à celui d'une dose équivalente de LANTUS. L'effet hypoglycémiant de TOUJEO a duré jusqu'à 36 heures au terme de la dernière injection uniquotidienne d'une série s'étendant sur 8 jours.

Figure 1 – Profil d'activité dans une étude avec un clamp euglycémique hyperinsulinémique de 36 heures chez des patients atteints de DT1



* Vitesse de perfusion du glucose (VPG)

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

Les profils pharmacocinétiques de TOUJEO chez des patients atteints d'un diabète de type 1 ont été évalués dans des études sur le clamp euglycémique suite à l'administration de doses quotidiennes uniques égales à 0,4; 0,6 et 0,9 U/kg (n = 24) ou de doses quotidiennes répétées pendant 8 jours égales à 0,4 U/kg et 0,6 U/kg (n = 30). Le délai médian d'obtention de la concentration d'insuline plasmatique maximale était de 12 (8 à 14), 12 (12 à 18) et 16 (12 à 20) heures, respectivement. Les concentrations moyennes d'insuline plasmatique ont diminué jusqu'à la limite inférieure de la détection quantitative, égale à 5,02 mcU/mL après 16, 28 et 36 heures, respectivement.

Les concentrations d'insuline en régime stationnaire sont atteintes en environ 4 jours d'administration sous-cutanée une fois par jour de doses de TOUJEO comprises entre 0,4 U/kg et 0,6 U/kg pendant 8 jours, chez des patients ayant un diabète de type 1.

Après injection sous-cutanée de TOUJEO, la variabilité intra-sujet, définie comme le coefficient de variation pour l'exposition à l'insuline pendant 24 heures, était d'environ 17 % (intervalle de confiance à 90 % : 15 à 21 %).

Métabolisme et élimination

Après l'injection sous-cutanée de TOUJEO à des sujets en bonne santé et à des patients diabétiques, l'insuline glargine subit une biotransformation rapide au niveau de l'extrémité terminale carboxylée de la chaîne B, laquelle donne lieu à la formation de deux métabolites actifs, soit M1 ([GlyA21]-insuline) et M2 ([GlyA21]-des-ThrB30-insuline). La demi-vie moyenne de M1, le principal métabolite circulant de l'insuline glargine, était variable dans un intervalle de 21 à 24 heures suivant l'administration de TOUJEO chez les patients atteints de diabète de type 1.

Populations et états pathologiques particuliers

Population gériatrique, sexe et race : Les effets de l'âge (≥ 65 ans), du sexe et de la race sur la pharmacocinétique de TOUJEO n'ont pas été évalués.

Enfants : Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée pour TOUJEO à partir des données sur la concentration de son principal métabolite, M1, recueillies auprès de 75 enfants et adolescents (âgés de 6 à < 18 ans) atteints de diabète de type 1. Cette analyse a révélé que le poids corporel est une covariable significative qui influe sur l'élimination de TOUJEO. Après correction en fonction du poids corporel, il a été établi que l'exposition totale à TOUJEO à l'état d'équilibre (mesurée au moyen de l'ASC) était indépendante de l'âge.

Insuffisance rénale : Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de TOUJEO n'ont pas été évalués. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis de démontrer la présence de taux accrus d'insuline circulante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de TOUJEO n'ont pas été évalués. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis de démontrer la présence de taux accrus d'insuline circulante chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée et la dose d'insuline doit être ajustée sur une base individuelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, biliaire ou pancréatique et ESSAIS CLINIQUES).

Grossesse : Aucune étude n'a été effectuée sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de TOUJEO chez la femme enceinte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Obésité et tabagisme : L'effet de l'IMC et du tabagisme sur la pharmacocinétique de TOUJEO n'a pas été évalué.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR

Stylo injecteur prérempli non ouvert/jamais utilisé

Les stylos injecteurs TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR doivent être conservés entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur) et protégés de la lumière. Ne laissez pas l'insuline geler; jetez-la si elle a été exposée au gel.

Ne mettez pas les stylos injecteurs TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR à côté du compartiment congélateur dans un réfrigérateur ou d'un bloc réfrigérant congelé.

Ouvert/en cours d'utilisation

Un stylo injecteur prérempli ouvert a une durée de conservation de 42 jours (6 semaines) après la première utilisation, et il doit être jeté après cette période. Le stylo injecteur prérempli de TOUJEO qui est ouvert devrait être tenu à l'écart de la chaleur et de la lumière directe, à la température ambiante (15 à 30 °C) et en dessous de 30 °C. Ne laissez pas l'insuline geler; jetez-la si elle a été exposée au gel.

Ces conditions d'entreposage sont résumées dans le tableau suivant.

	Pas en utilisation (non ouvert)	En utilisation (ouvert)
Stylos préremplis TOUJEO SoloSTAR et TOUJEO DoubleSTAR	Jusqu'à la date de péremption (Réfrigérer)	42 jours (6 semaines) Température ambiante seulement (Ne pas réfrigérer)

Gardez ce produit hors de la portée des enfants comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Renseignements à fournir au patient

TOUJEO ne doit être administré que si la solution est claire, incolore et exempte de particules en suspension (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Instructions importantes concernant l'administration). TOUJEO est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension.

Il faut indiquer aux patients de réaliser un test de sécurité, tel qu'il est décrit à l'étape 3 du « mode d'emploi ». S'ils omettent de la faire, la dose complète ne sera pas fournie; ils devront donc vérifier leur glycémie plus fréquemment qu'à l'habitude et pourraient devoir s'administrer de l'insuline additionnelle.

On doit informer les patients que TOUJEO est offert en deux stylos préremplis :

- Le stylo TOUJEO SoloSTAR contient 450 unités de TOUJEO. Il fournit des doses de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité.
- Le stylo TOUJEO DoubleSTAR contient 900 unités de TOUJEO. Il fournit des doses de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Si les tests de sécurité ne sont pas réalisés avant l'administration de la première dose par un nouveau stylo, une dose insuffisante d'insuline pourrait être administrée. Pour réduire le risque de sous-dosage, ce stylo de grande capacité est recommandé chez les patients qui ont besoin de 20 unités d'insuline ou plus par jour.

Il faut informer les patients que le compteur de doses du stylo prérempli TOUJEO SoloSTAR ou TOUJEO DoubleSTAR affiche le nombre d'unités de TOUJEO à injecter. Aucun nouveau calcul de la dose n'est nécessaire.

<u>TOUJEO peut être confondu avec d'autres types d'insuline.</u>
On a signalé la survenue d'erreurs de médication impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que de l'insuline glargine.

Il faut aviser le patient qu'il doit toujours vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre TOUJEO et les autres insulines ne surviennent.

Le patient doit être avisé de ne pas réutiliser les aiguilles et de ne jamais utiliser une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur prérempli SoloSTAR ou DoubleSTAR étant donné que les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT).

Il n'est pas nécessaire d'agiter le stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR ou TOUJEO DoubleSTAR ou de le faire rouler entre vos mains avant de l'utiliser. On doit avertir les patients de ne pas mélanger TOUJEO avec une autre insuline ni de le diluer avec une autre solution (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On doit informer le patient des diverses modalités de prise en charge de sa maladie, y compris la surveillance de la glycémie, la bonne technique d'injection ainsi que le traitement des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Il est également important de le renseigner sur les mesures à prendre dans certaines situations particulières, par exemple, s'il présente une affection intercurrente (maladie, stress ou troubles émotionnels), s'il oublie de se donner une injection, s'il s'administre une dose insuffisante ou excessive, si son apport alimentaire est inadéquat, ou encore, s'il saute un repas. Le degré de participation du patient à la prise en charge de son diabète est variable et généralement déterminé par le médecin.

L'insulinothérapie exige une vigilance constante en raison des risques d'hyperglycémie et d'hypoglycémie qu'elle comporte. Les patients et leurs proches doivent savoir comment intervenir en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie avérée ou suspectée, et quand en informer le médecin.

Dans les cas de glycémie mal équilibrée ou d'épisodes répétés d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, il est important, avant de procéder à un ajustement posologique, de vérifier l'observance du patient et de revoir avec lui les régions et la technique d'injection, la manipulation des dispositifs d'injection et tout autre facteur pertinent susceptible d'être à l'origine de ces déséquilibres.

On doit aviser les patientes diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin.

Consultez également la PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT Dirigez les patients vers le « mode d'emploi » du stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR ou TOUJEO DoubleSTAR pour plus d'informations sur son utilisation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Principe actif

Le stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR ou TOUJEO DoubleSTAR contient une solution stérile d'insuline glargine destinée à être injectée. TOUJEO (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) consiste en de l'insuline glargine dissoute dans une solution aqueuse transparente.

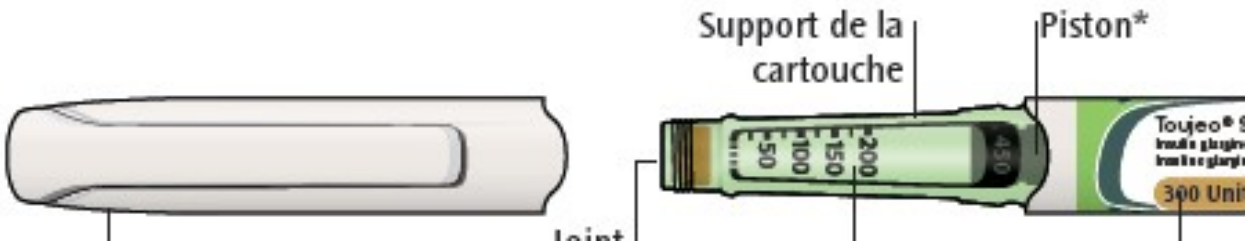
Chaque millilitre de TOUJEO (insuline glargine injectable) contient 300 unités d'insuline glargine. Un millilitre contient 10,91 mg d'insuline glargine, ce qui correspond à 300 U d'insuline glargine.

Ingrédients non médicinaux

Excipient contenu dans la cartouche (par mL) : Chaque millilitre contient également les excipients suivants : 0,19 mg de chlorure de zinc, 2,7 mg de m-crésol et 20 mg de glycérol à 85 % ainsi que de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et de l'eau pour l'injection. TOUJEO a un pH d'environ 4,0.

TOUJEO (insuline glargine [ADN recombiné]) 300 unités par mL (300-U) est offert dans les formats suivants :

- **TOUJEO SoloSTAR** : Stylo prérempli, jetable et facile à utiliser de 1,5 mL (450 unités/1,5 mL), emballage de 3 ou 5.
- **TOUJEO DoubleSTAR** : Stylo prérempli, jetable, facile à utiliser et de grande capacité de 3 mL (900 unités/3 mL), emballage de 2 ou 3.



	Volume total	Nombre total d'unités par stylo	Dose par injection	Paliers d'augmentation de dose	Dose maximale par injection	Format de l'emballage
TOUJEO SoloSTAR	1,5 mL	450 unités	1–80 unités	1 unité	80 unités	3 ou 5
TOUJEO DoubleSTAR	3 mL	900 unités	2–160 unités	2 unités	160 unités	2 ou 3

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

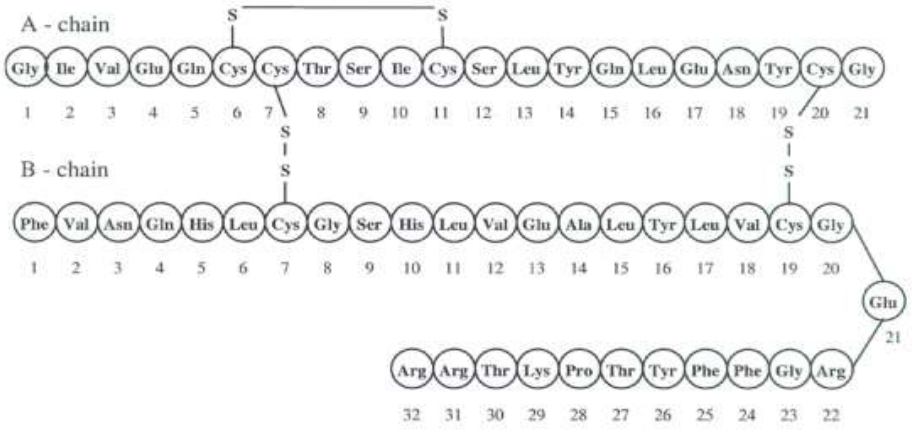
Nom propre : Insuline glargine (ADN recombiné)

Nom chimique : 21^{A}-Gly-30^{B}a-L-Arg-30^{B}b-L-Arg-insuline humaine
Analogue recombiné de l'insuline humaine.

Formule moléculaire : $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_{6}$

Masse moléculaire : 6 063 daltons

Formule semi-développée :



Forme physique : fine poudre blanche

Solubilité : 3 à 7 mcg/mL à un pH de 7
au moins 10 mg/mL à un pH de 5,
supérieure à 100 mg/mL à un pH de 2.

ESSAIS CLINIQUES

TOUJEO

L'innocuité et l'efficacité de TOUJEO chez l'adulte reposent sur l'évaluation des données provenant de quatre études cliniques pivots multinationales de phase III menées chez des adultes atteints d'un diabète de type 1 (EFC12456) ou d'un diabète de type 2 (EFC11628, EFC11629 et EFC12347) (Tableau 1 et Tableau 6). L'innocuité et l'efficacité de TOUJEO chez les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 1 ont été établies à partir des données de l'étude clinique pivot EFC13597 (Edition Junior).

A. Adultes

Diabète de type 1 chez l'adulte

Étude clinique chez des patients adultes atteints d'un diabète de type 1

L'évaluation d'efficacité d'une injection quotidienne de TOUJEO repose sur l'étude EFC12456 (EDITION IV). L'objectif de cette étude de phase 3 avec randomisation, en ouvert, en groupes parallèles à 4 volets, était d'évaluer les effets de TOUJEO par rapport à ceux de LANTUS sur la maîtrise glycémique (globalement, quel que soit le moment de l'injection) d'après la variation du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude (prévue pour le mois 6) chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1).

L'étude EFC12456 a recruté des patients ayant un DT1 qui suivaient depuis au moins un an un régime comportant une insuline basale et une insuline prandiale.

La plage recommandée pour la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée était de 4,4 à 7,2 mmol/L. Les cibles de glycémie étaient adaptées aux patients individuels, si cela était jugé nécessaire.

La durée de l'étude était de 6 mois, avec une phase de prolongation de 6 mois pour l'évaluation de l'innocuité. La randomisation était stratifiée selon le taux d'HbA1c obtenu lors de la visite de sélection (< 8,0 % versus ≥ 8,0 %) et selon la région géographique (extérieur du Japon; Japon). Dans l'ensemble, 549 patients ont été randomisés dans l'un de 4 groupes de traitement (matin vs soir).

La mesure du critère d'évaluation principal consistait à tester la non-infériorité de TOUJEO par rapport à Lantus en termes de variation du taux d'HbA1c entre le début et la fin du traitement (au mois 6; marge de non-infériorité égale à 0,4 %).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients étaient généralement comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen de la population randomisée

était de 47,3 ans; 55 des 549 patients (10,0 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. 85,1%-des patients étaient caucasiens. 8,6 % des patients étaient d'origine asiatique/orientale (8,4 % des patients provenaient du Japon). 64,1 % des patients provenaient de l'Amérique du Nord. L'IMC moyen à l'inclusion était de 27,6 kg/m^2 dans les deux groupes de traitement. 27,9 % des patients avaient un IMC ≥ 30 kg/m^2, 2,9 % avaient un IMC ≥ 40 kg/m^2. 12,2 % avaient une insuffisance rénale avec un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) ≤ 60 mL/min/1,73 m^2.

La durée moyenne du DT1 était de 21 ans. Le nombre (%) de patients qui avaient utilisé LANTUS auparavant (relevé dans les 3 mois précédant la randomisation) était de 220 (80,3 %) dans le groupe TOUJEO et de 203 (73,8 %) dans le groupe Lantus.

Le plan d'étude et les données démographiques des patients ayant participé à cette étude sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 - Résumé du plan d'étude et des données démographiques pour l'essai clinique sur l'utilisation de TOUJEO chez les adultes atteints de DT1

Nº de l'étude	Plan d'étude	Posologie, mode d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Étendue)	Sexe (M/F)
EFC12456 (Edition IV)	Étude avec randomisation, ouverte, multicentrique et en groupes parallèles à 4 volets Comparateur actif	**TOUJEO** (solution d'insuline glargine, 300 U/mL) Une injection SC quotidiennement, soit le matin ou le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible : 4,4 à 7,2 mmol/L), en prenant également en compte les autres glycémies plasmatiques à jeun autosurveillées préprandiales et la présence d'une hypoglycémie **Lantus®** (insuline glargine, solution contenant 100 U/mL) Une injection SC quotidiennement, soit le matin ou le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible : 4,4 à 7,2 mmol/L), en prenant également en compte les autres glycémies plasmatiques à jeun autosurveillées préprandiales et la présence d'une hypoglycémie Durée : période de traitement de 6 mois	Total = 549 TOUJEO le matin : 136 TOUJEO le soir : 138 Lantus matin : 137 Lantus soir : 138	47,3 ± 13,7 (18 à 86)	313/236

Résultats des études

À la semaine 26, le traitement par TOUJEO a permis d'obtenir une réduction moyenne du taux d'HbA1c satisfaisant à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4 % (Tableau 5) comparativement à LANTUS. Il n'y avait pas de différences cliniquement importantes de la maîtrise glycémique lorsque TOUJEO était administré une fois par jour le matin ou le soir. La glycémie à jeun (GJ) moyenne au début du traitement était de 10,32 mmol/L pour TOUJEO et de 11,06 mmol/L pour LANTUS. La variation moyenne corrigée par rapport au début du traitement était de -0,95 mmol/L et de -1,14 mmol/L pour TOUJEO et LANTUS respectivement. Les patients traités par TOUJEO ont utilisé 17,5 % d'insuline basale de plus que les patients traités par LANTUS. Il n'y avait pas de différences cliniquement importantes de poids corporel entre les groupes de traitement.

Tableau 5 - Diabète de type 1 - Adulte (TOUJEO plus insuline prandiale versus LANTUS plus insuline prandiale)

	TOUJEO	LANTUS
Durée du traitement	26 semaines	
Traitement d'association avec	analogue de l'insuline à action rapide	
Nombre de sujets traités (ITTm[a])	273	273
HbA1c		
Moyenne au départ	8.13	8.12
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	-0.40	-0.44
Différence moyenne ajustée[b]	0.04	
[Intervalle de confiance à 95 %]	[-0,098 à 0,185]	

a ITTm : en intention de traiter modifiée

b Différence entre les traitements : (TOUJEO – LANTUS) en utilisant un modèle mixte pour les mesures répétées (MMMR) avec les groupes randomisés (TOUJEO injection du matin et TOUJEO injection du soir, Lantus injection du matin et Lantus injection du soir), des strates de randomisation selon le taux d'HbA1c lors de la sélection (< 8,0, ≥ 8,0 %), des strates de randomisation selon la région géographique (extérieur du Japon; Japon); la visite (semaine 12, mois 6) et les interactions entre les visites et les groupes randomisés étant considérées comme des effets catégoriels fixés, le taux initial d'HbA1c et l'interaction entre les visites et le taux initial d'HbA1c étant considérés comme des covariables continues fixées.

Diabète de type 2 chez l'adulte

Généralités

Dans tous les essais EDITION sur le diabète de type 2, les doses de TOUJEO ou de LANTUS ont été ajustées une fois par semaine, mais pas plus souvent que tous les 3 jours afin d'atteindre une glycémie plasmatique à jeun autosurveillée située entre 4,4 et 5,6 mmol/L. La dose a été réduite en cas d'hypoglycémie.

Le même horaire d'administration était appliqué pour TOUJEO ou LANTUS. Les changements de la dose de LANTUS ou de TOUJEO ont été basés sur les mesures de la glycémie plasmatique à jeun autosurveillée.

L'accompagnement en matière de mode de vie et de régime alimentaire s'est poursuivi pendant l'étude et était compatible avec les recommandations des lignes directrices internationales ou locales pour les patients atteints de diabète de type 2.

L'observance des recommandations en matière de régime alimentaire et de style de vie a été discutée avec les patients tout au long de l'étude, et plus particulièrement en cas de maîtrise insuffisante de la glycémie.

Caractéristiques démographiques des patients et plans des études.

Étude sur TOUJEO en association avec une insuline prandiale avec ou sans metformine (EFC11628)

Dans une étude de 26 semaines ouverte et contrôlée (EFC11628, n = 807), des patients adultes atteints d'un diabète de type 2 qui avaient été traités avec une insuline basale plus une insuline prandiale pendant au moins un an ont été randomisés pour recevoir un traitement quotidien consistant en l'administration de TOUJEO ou de LANTUS le soir. Ils ont également continué à prendre des analogues d'insuline prandiale avec ou sans metformine.

L'âge moyen de la population de l'étude avec randomisation était 60,0 ans; 246 patients sur 807 (30,5 %) étaient âgés de 65 ans et plus. 52,9 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients étaient caucasiens (92,3 %). 20,3 % des patients avaient un TFGe $\geq$ 90 mL/min/1,73 m^2. Au départ, l'IMC moyen était de 36,6 kg/m^2 pour les deux groupes de traitement, 86,6 % des patients avaient un IMC $\geq$ 30 kg/m^2.

Études sur TOUJEO en association avec des antihyperglycémiants ne contenant pas d'insuline (EFC11629 et EFC12347).

Des adultes atteints de diabète de type 2 ont été randomisés pour recevoir soit TOUJEO ou LANTUS une fois par jour le soir en association avec des antihyperglycémiants ne contenant pas d'insuline, dans deux études ouvertes et contrôlées de 26 semaines (n = 1670). Au moment de la randomisation, 811 patients avaient été traités par de l'insuline basale pendant plus de 6 mois (EFC11629) et 878 patients n'avaient jamais reçu d'insuline (EFC12347).

Dans l'étude EFC11629, l'âge moyen était de 58,2 ans. 190/811 (23,4 %) des patients avaient $\geq$ 65 ans, et 22/811 (2,7 %) avaient $\geq$ 75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (93,8 %) et 45,9 % d'entre eux étaient des hommes. 32,8 % des patients avaient un TFGe $\geq$ 90 mL/min/1,73 m^2. L'IMC moyen était de 34,8 kg/m^2.

Dans l'étude EFC12347, l'âge moyen était de 57,7 ans. 226 sur 878 (25,7 %) des patients avaient $\geq$ 65 ans et 36 (4,1 %) $\geq$ 75 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (78 %) et

57,7 % d'entre eux étaient des hommes. 29 % des patients avaient un TFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2. L'IMC moyen était de 33,0 kg/m^2.

Tableau 6 Résumé du plan d'étude et des données démographiques pour les essais cliniques sur l'utilisation de TOUJEO chez les adultes atteints de DT2.

Nº de l'étude	Plan d'étude	Posologie, mode d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Étendue)	Sexe (M/F)
EFC11628 (Edition I)	Essai avec randomisation, ouvert, multicentrique et en groupes parallèles à 2 volets Comparateur actif	**TOUJEO** (solution d'insuline glargine, 300 U/mL) Une injection SC quotidiennement le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible de 4,4 à 5,6 mmol/L sans hypoglycémie) **Lantus®** (insuline glargine, solution contenant 100 U/mL) Une injection SC quotidiennement le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible de 4,4 à 5,6 mmol/L sans hypoglycémie) Durée : période de traitement de 6 mois	Total = 807 TOUJEO : 404 Lantus : 403	60 ± 8,6 (28 à 86)	427/380

Nº de l'étude	Plan d'étude	Posologie, mode d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Étendue)	Sexe (M/F)
EFC11629 (Edition II)	Essai avec randomisation, ouvert, multicentrique et en groupes parallèles à 2 volets Comparateur actif	**TOUJEO** (solution d'insuline glargine, 300 U/mL) Une injection SC quotidiennement le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible de 4,4 à 5,6 mmol/L sans hypoglycémie) **Lantus®** (insuline glargine, solution contenant 100 U/mL) Une injection SC quotidiennement le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible de 4,4 à 5,6 mmol/L sans hypoglycémie) Durée : période de traitement de 6 mois	Total = 811 TOUJEO : 404 Lantus 407	58,2 ± 9,2 (24 à 84)	372/439

Nº de l'étude	Plan d'étude	Posologie, mode d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Étendue)	Sexe (M/F)
EFC12347 (Edition III)	Essai avec randomisation, ouvert, multicentrique et en groupes parallèles à 2 volets Comparateur actif	**TOUJEO** (solution d'insuline glargine, 300 U/mL) Une injection SC quotidiennement le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible de 4,4 à 5,6 mmol/L sans hypoglycémie) **Lantus®** (insuline glargine, solution contenant 100 U/mL) Une injection SC quotidiennement le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte et le maintien de la glycémie plasmatique à jeun (avant le déjeuner) autosurveillée cible (plage cible de 4,4 à 5,6 mmol/L sans hypoglycémie) Durée : période de traitement de 6 mois	Total = 878 TOUJEO : 439 Lantus : 439	57,7 ± 10,1 (26 à 87)	507/371

Résultats des études

Dans les trois études chez des patients atteints de DT2, le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA1c entre le départ et le mois 6. Au mois 6, le traitement par TOUJEO a permis d'obtenir une réduction moyenne du taux d'HbA1c satisfaisant à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4 % comparativement à LANTUS, dans les trois études (Tableau 7). La moyenne de la glycémie plasmatique à jeun au départ variait dans un intervalle de 8,25 à 9,93 mmol/L pour TOUJEO et de 7,90 à 10,21 mmol/L pour LANTUS. La variation moyenne corrigée par rapport au départ s'inscrivait dans des intervalles de -1,03 mmol/L à -3,41 mmol/L pour TOUJEO, et de -1,20 mmol/L à -3,80 mmol/L pour LANTUS. Au mois 6, selon la population de patients et le traitement concomitant, les patients traités par TOUJEO utilisaient 11 % à 15 % d'insuline basale de plus que les patients traités par LANTUS. La variation moyenne du poids corporel par rapport au départ était de 0,93 kg pour TOUJEO et de 0,90 kg pour LANTUS dans EDITION I; de 0,08 kg pour TOUJEO et 0,66 kg pour LANTUS dans EDITION II, et de 0,50 kg pour TOUJEO et 0,71 kg pour LANTUS dans EDITION III.

Tableau 7 – Diabète de type 2 chez l'adulte

	EFC11628 (EDITION I)		EFC11629 (EDITION II)		EFC12347 (EDITION III)	
Durée du traitement	6 mois		6 mois		6 mois	
Traitement d'association avec	Analogue de l'insuline au repas ± metformine		Antihyperglycémiants ne contenant pas d'insuline			
	TOUJEO	LANTUS	TOUJEO	LANTUS	TOUJEO	LANTUS
Nombre de patients traités[a]	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Moyenne au départ	8.13	8.14	8.27	8.22	8.49	8.58
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	-0.90	-0.87	-0.73	-0.70	-1.42	-1.46
Différence moyenne ajustée[b]	-0.03		-0.03		0.04	
[Intervalle de confiance à 95 %]	[-0,144 à 0,083]		[-0,168 à 0,099]		[-0,090 à 0,174]	

[a] Population en ITTm : en intention de traiter modifiée
[b] Différence entre les traitements : (TOUJEO – LANTUS) en utilisant un MMMR avec traitement, des strates de randomisation selon le taux d'HbA1c, la région du monde (ou des strates de randomisation selon la région géographique pour EFC12347), la visite et l'interaction entre la visite et le traitement étant considérés comme des effets catégoriels fixés, la valeur initiale et l'interaction entre la valeur initiale et la visite comme des covariables continues fixées.
Remarque : Pour tous les patients ayant reçu un traitement de secours pendant la période de 6 mois (EFC11629 et EFC12347), seules les mesures du taux d'HbA1c après le départ, avant le traitement de secours et pendant la période de traitement de 6 mois, sont prises en compte dans l'analyse.

Anticorps

Dans les études sur les patients atteints d'un diabète de type 2, aussi bien dans le groupe TOUJEO que dans le groupe LANTUS, les pourcentages des patients signalant des événements indésirables lié au traitement (EILT) au sein des groupes positifs pour les anticorps anti-insuline (AAI) étaient de : 43 % pour TOUJEO; 40 % pour LANTUS; et dans les groupes négatifs pour les AAI, ils étaient de : 37 % pour TOUJEO; 36 % pour LANTUS (voir aussi la section EFFETS INDÉSIRABLES).

B. Enfants

Étude clinique menée auprès d'enfants atteints de diabète de type 1

Caractéristiques démographiques des patients et plan de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de TOUJEO ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase IIIb internationale, multicentrique, ouverte, contrôlée par un traitement actif et en groupes parallèles à 2 volets menée auprès d'enfants et d'adolescents atteints de DT1. Les patients admis à cette étude suivaient une insulinothérapie comportant une insuline basale et une insuline à action rapide, avaient un taux d'HbA1c compris entre ≥ 7,5 % et ≤ 11 % et n'avaient pas d'antécédents d'hospitalisation pour cause d'acidocétose diabétique ni d'antécédents d'épisodes

d'hypoglycémie grave (par définition, épisodes ayant nécessité l'administration de glucose par voie intraveineuse ou de glucagon) associés à des crises et/ou à une perte de connaissance et/ou à un coma au cours des 3 mois ayant précédé la visite de sélection. Les patients admissibles à l'étude ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour suivre une insulinothérapie par TOUJEO ou par LANTUS pendant 26 semaines. TOUJEO et LANTUS ont été administrés une fois par jour, le matin ou le soir. Un analogue d'insuline prandiale a été administré avant chaque repas. Lors de la randomisation, les patients ont été stratifiés selon le groupe d'âge (< 12 ans ou ≥ 12 ans) et le taux d'HbAlc (< 8,5 % ou ≥ 8,5 %) au moment de la sélection. En tout, 463 patients ont été randomisés entre les groupes TOUJEO (n = 233) et LANTUS (n = 230). Le groupe TOUJEO comptait 73 enfants âgés de < 12 ans et 160 enfants et adolescents âgés de ≥ 12 ans.

Tableau 8- Résumé du plan d'étude et des données démographiques pour l'essai clinique sur l'utilisation de TOUJEO chez les enfants atteints de DT1

Nº de l'étude	Plan d'étude	Posologie, mode d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Étendue)	Sexe (M/F)
EFC13597 (Edition Junior)	Essai avec randomisation, ouvert, multicentrique et en groupes parallèles à 2 volets	**TOUJEO** (solution d'insuline glargine, 300 U/mL) Une injection SC quotidiennement, soit le matin ou le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte de la glycémie plasmatique à jeun (préprandiale) autosurveillée cible (plage de 5,0 à 7,2 mmol/L, sans hypoglycémie) **Lantus**® (insuline glargine, solution contenant 100 U/mL) Une injection SC quotidiennement, soit le matin ou le soir. Posologie ajustée pour l'atteinte de la glycémie plasmatique à jeun (préprandiale) autosurveillée cible (plage de 5,0 à 7,2 mmol/L, sans hypoglycémie) Durée : période de traitement de 6 mois	Total = 463 TOUJEO : 233 Lantus : 230	12,9 (6 à 17)	237/226

Résultats des études

TOUJEO administré une fois par jour et l'insuline glargine à 100 unités/mL ont offert une réduction comparable du taux d'HbA1c et de la GJ entre le début de l'étude et la semaine 26 (Tableau **9**). Dans l'ensemble, la fréquence d'hypoglycémie a été similaire chez les patients (toutes catégories) des deux groupes de traitement, 97,9 % des patients sous TOUJEO et 98,2 % sous insuline glargine à 100 unités/mL ayant signalé au moins un épisode d'hypoglycémie. De même, la fréquence d'hypoglycémie nocturne a été comparable avec TOUJEO et l'insuline glargine. Le pourcentage de patients ayant rapporté une hypoglycémie grave a été plus faible dans le groupe sous TOUJEO que dans celui sous insuline glargine à 100 unités/mL, s'établissant à 6 % et à 8,8 % respectivement. Le pourcentage de patients ayant subi des épisodes d'hyperglycémie compliquée d'une cétose a également été moindre avec TOUJEO (6,4 %) qu'avec l'insuline glargine à 100 unités/mL (11,8 %). Aucun problème d'innocuité n'a été décelé lors de l'emploi de TOUJEO sur le plan des effets indésirables et des paramètres d'innocuité standard. Une faible production d'anticorps a été observée, mais celle-ci n'a eu aucune incidence clinique. Les données sur l'efficacité et l'innocuité du médicament chez les patients pédiatriques atteints d'un diabète de type 2 ont été extrapolées à partir des données recueillies chez des adolescents et des adultes atteints d'un diabète de type 1 et des adultes atteints d'un diabète de type 2. Les résultats appuient l'utilisation de TOUJEO chez les patients pédiatriques atteints de diabète de type 2.

Tableau 9 – Diabète de type 1 – Diabète de type 1 – Enfants (TOUJEO plus insuline prandiale versus LANTUS plus insuline prandiale

	TOUJEO + insuline prandiale [c]	LANTUS + insuline prandiale
Durée du traitement	26 semaines	
Traitement d'association avec	analogue de l'insuline à action rapide	
Nombre de sujets traités (ITT [a])	233	230
HbA1c		
Moyenne au départ	8,65	8,61
Variation moyenne ajustée par rapport au départ [d]	-0,399	-0,402
Différence moyenne ajustée [b]	0,004	
[Intervalle de confiance à 95 %]	[-1,172 à -0,179]	
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Moyenne au départ		
Variation moyenne ajustée par rapport au départ	11,25 -0,56	11,35 -0,55
Différence moyenne ajustée[b]	0,014	
[Intervalle de confiance à 95 %]	[-1,030 à 1,002]	

a ITT : en intention de traiter

b Différence entre les traitements : (TOUJEO – LANTUS)

c Insuline prandiale = insuline glulisine, insuline lispro ou insuline aspart

d Une méthode d'imputations multiples (1000 imputations) a été utilisée dans le cas des valeurs manquantes (variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 : 3,9 % [9 patients] dans le groupe TOUJEO et 4,3 % [10 patients] dans le groupe LANTUS; variation de la GJ à la semaine 26 : 12,4 % [29 patients] dans le groupe TOUJEO et 12,2 % [28 patients] dans le groupe LANTUS) au sein de la population en ITT. Pour obtenir les estimations combinées des moyennes (selon la méthode des moindres carrés) et des erreurs types, il a fallu combiner les moyennes (selon la méthode des moindres carrés) et les erreurs types fournies par les analyses de la covariance (ANCOVA) des différents ensembles de données imputées au moyen de la formule de Rubin. Dans les modèles d'ANCOVA, les effets catégoriels fixes étaient le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le groupe d'âge lors de la visite de sélection (< 12 ans ou ≥ 12 ans), et la covariable continue fixée était le taux initial d'HbA1c..

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'insuline glargine est métabolisée en deux métabolites actifs, M1 et M2.

Liaison au récepteur de l'insuline : Des études *in vitro* indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour les récepteurs de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.

Liaison au récepteur IGF-1 : L'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur humain IGF-1 est environ 5 à 8 fois plus élevée que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1) tandis que le M1 et le M2 se lient au récepteur IGF-1 avec une affinité plus faible que celle de l'insuline humaine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : On a étudié la toxicité aiguë de l'administration i.v. et s.c. de l'insuline glargine chez la souris et chez le rat. La DL50 pour chaque espèce a été égale ou supérieure à 1000 U/kg.

Toxicité chronique : Les études de toxicité portant sur l'administration répétée de doses d'insuline glargine par voie sous-cutanée chez la souris, le rat et le chien n'ont produit que les résultats pharmacodynamiques escomptés.

Carcinogenèse : Des études destinées à évaluer le potentiel carcinogène de l'insuline glargine ont été effectuées chez la souris et le rat avec trois doses distinctes. Ces études de cancérogénicité ont été effectuées au cours d'une période de deux ans.

Des études standards d'une durée de deux ans visant à évaluer la cancérogénicité de l'insuline glargine ont été effectuées chez le rat et la souris à des doses allant jusqu'à 0,455 mg/kg, ce qui représente pour le rat environ 65 fois la dose de départ sous-cutanée recommandée chez l'humain de 0,2 U/kg/jour (0,007 mg/kg/jour). Les résultats obtenus chez les souris femelles ne se sont pas révélés concluants en raison du taux de mortalité excessif observé chez tous les groupes aux doses étudiées. On a constaté la présence d'histiocytomes au point d'injection chez les rats mâles (observation statistiquement significative) et chez les souris mâles (observation non statistiquement significative) des groupes ayant reçu de l'insuline dans un excipient acide. Ce type de tumeurs n'a toutefois pas été observé chez les femelles des deux espèces, chez les animaux des groupes témoins ayant reçu la solution saline ou chez ceux ayant reçu l'insuline de comparaison dans un autre excipient. La pertinence de ces résultats chez l'humain n'a pas été établie.

Mutagenèse : Les épreuves de détection de la mutagenèse effectuées sur des bactéries et des cellules mammaliennes (test d'Ames et épreuve avec HGPRT) et la recherche des aberrations chromosomiques (*in vitro* sur des cellules V79 et *in vivo* sur des hamsters chinois) ont conclu à l'absence de pouvoir mutagène pour l'insuline glargine.

Toxicité pour la reproduction et diminution de la fécondité :

Tératogénicité

On a observé une hypoglycémie, mais pas de toxicité maternelle lors d'une étude d'embryotoxicité chez le rat.

On a observé, à l'issue d'une étude d'embryotoxicité chez le lapin, une toxicité embryo-fœtale et maternelle (choc hypoglycémique et mortalité intra-utérine) d'origine hypoglycémique, y compris des anomalies isolées, dans les groupes recevant la dose intermédiaire et la dose forte. Des effets similaires ont été constatés avec l'insuline humaine NPH.

Diminution de la fécondité

On a observé une toxicité maternelle imputable à une hypoglycémie proportionnelle à la dose et quelques décès dans une étude portant à la fois sur la fertilité et sur la prénatalité et la postnatalité au cours de laquelle on a administré par voie sous-cutanée à des rats mâles et femelles des doses allant jusqu'à 0,36 mg/kg/jour, ce qui représente environ 50 fois la dose de départ sous-cutanée recommandée chez l'humain de 0,2 U/kg/jour (0,007 mg/kg/jour). Une réduction du taux des naissances a par la suite été constatée dans le groupe recevant la dose forte seulement. Des effets similaires ont été constatés avec l'insuline humaine NPH.

RÉFÉRENCES

1. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New Insulin Glargine 300 U·mL^{-1} Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 U·mL^{-1} Diabetes Care Aug 22, 2014; Published online before print. DOI: 10.2337/dc14-0006.

2. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. Diabetes Obes Metab. 2015;17(3):261-7.

3. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, 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, Obesity and Metabolism 2015;17(4):386–94.

4. Home P, et al. Glycemic control and hypoglycemia with New Insulin Glargine 300U/mL in people with T1DM (EDITION 4). Diabetes 2014;63 (suppl 1A): Forthcoming 2015.

5. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, 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(10):2755-62.

6. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/mL in people with type 2 diabetes using basal + meal-time insulin (EDITION 1 12-month randomized trial including 6-month extension). Diabetes, Obesity and Metabolism. Accepted Articles, Accepted manuscript online: 2 Apr 2015.

7. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml Diabetes Obes Metab 2014; 16(9): 873-6.

8. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, et al. New Insulin Glargine 300 U/mL Versus Glargine 100 U/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 September 5 2014.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

TOUJEO® (Too-Jay-o) SoloSTAR®

Insuline glargine (ADN recombiné)
Solution à 300 unités/mL pour injection sous-cutanée dans un stylo injecteur prérempli (SoloSTAR)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TOUJEO et à chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements concernant ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements concernant TOUJEO.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris à TOUJEO.
- Il est recommandé à tous les patients atteints de diabète de surveiller leur glycémie.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par de l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale.
- TOUJEO n'est pas prévu pour une administration par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- **On ne doit pas mélanger TOUJEO avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution, car le médicament pourrait alors ne pas produire l'effet voulu.**
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est transparente et incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.
- On a signalé la survenue d'erreurs de médication impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que de l'insuline glargine. Il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre l'insuline glargine et les autres insulines ne surviennent. Ne réutilisez pas les aiguilles et n'utilisez jamais une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur prérempli SoloSTAR, car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO.

Pourquoi TOUJEO est-il utilisé?

- TOUJEO est une insuline fabriquée par l'homme, utilisée pour contrôler une glycémie élevée chez des patients âgés 6 ans et plus de souffrant d'un diabète sucré.
- TOUJEO contient 3 fois plus d'insuline dans 1 mL que l'insuline normale (100 U/mL).
- TOUJEO ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique.

Comment fonctionne TOUJEO?

Le diabète est une maladie dans laquelle l'organisme ne produit pas ou pas suffisamment d'insuline pour contrôler la glycémie. TOUJEO est un analogue de l'insuline à longue durée d'action qui abaisse votre glycémie.

Quels sont les ingrédients de TOUJEO?

Ingrédients médicinaux: L'ingrédient actif contenu dans TOUJEO est de l'insuline glargine (ADN recombiné).

Les stylos injecteurs contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : glycérine à 85 %, m-crésol, eau et chlorure de zinc ainsi que de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

TOUJEO est fourni dans les formes posologiques suivantes :

TOUJEO est une solution injectable (300 U/mL) et est offert dans les emballages suivants :
- TOUJEO SoloSTAR : stylos injecteurs jetables préremplis de 1,5 mL en emballage de 3 ou 5;
- TOUJEO DoubleSTAR : stylos injecteurs jetables préremplis de 3 mL en emballage de 2 ou 3.

N'utilisez pas TOUJEO :
- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant;
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique;
- si vous avez un épisode de taux de sucre bas dans le sang (hypoglycémie);
- pour des injections par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TOUJEO. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- si vous souffrez d'une insuffisance rénale ou hépatique;
- si vous souffrez d'une maladie endocrinienne comme l'acromégalie (trop d'hormone de croissance), le syndrome de Cushing (trop d'hormones surrénales ou utilisation prolongée

de médicaments de type cortisone), une hyperthyroïdie (hyperfonctionnement de la glande thyroïde) ou un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale);
- si vous souffrez d'une maladie psychiatrique;
- si vous souffrez d'une maladie des vaisseaux sanguins, comme un rétrécissement des vaisseaux sanguins du cœur (les artères coronaires) ou des vaisseaux sanguins alimentant le cerveau;
- si vous souffrez d'une maladie des yeux appelée rétinopathie proliférante;
- si vous consommez actuellement de l'alcool;
- si vous prenez actuellement des médicaments, y compris d'autres types d'insulines;
- si vous prenez d'autres médicaments, en particulier des médicaments appelés TZD (thiazolidinédiones);
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes de cœur – si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, cela peut s'aggraver en prenant des TZD avec TOUJEO;
- si vous prévoyez devenir enceinte, êtes enceinte ou allaitez un bébé – en effet, on ne sait pas si TOUJEO peut nuire au fœtus à naître ou au bébé allaité.

Informez votre fournisseur de soins de santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Avant de commencer à utiliser TOUJEO, discutez avec votre fournisseur de soins de santé de votre glycémie basse et de sa prise en charge.

Autres mises en garde à connaître :

TOUJEO (300 U/mL) et LANTUS (100 U/mL) contiennent le même ingrédient actif. Bien que TOUJEO contienne la même substance active que l'insuline glargine à 100 U/mL (LANTUS), ces médicaments ne sont pas interchangeables. Pour passer d'une insulinothérapie à l'autre, il faut une ordonnance médicale, une supervision médicale et un suivi de la glycémie. Veuillez consulter votre médecin pour de plus amples renseignements.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie d'un traitement antidiabétique oral concomitant.

Taux de sucre sanguin élevé (hyperglycémie) ou taux de sucre sanguin bas (hypoglycémie) accompagnant les changements du régime d'insuline.

Ne partagez jamais un stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR entre patients.

Faible taux de sucre sanguin (hypoglycémie). Les signes et symptômes pouvant indiquer un faible taux de sucre sanguin comprennent : vertiges ou étourdissements, transpiration, confusion, maux de tête, vision brouillée, troubles de l'élocution, tremblements, battements de cœur rapides, anxiété, irritabilité ou altération de l'humeur, faim.

Réaction allergique grave (réaction du corps entier). Obtenez immédiatement de l'assistance médicale si vous avez n'importe lequel de ces signes ou symptômes, ou une réaction allergique grave : éruption cutanée sur tout le corps, difficultés à respirer, battements de cœur rapides ou transpiration.

Œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Insuffisance cardiaque. La prise de certaines pilules pour le diabète appelées TZD (thiazolidinédiones) avec TOUJEO peut causer une insuffisance cardiaque chez certaines personnes. Cela peut se produire même si vous n'avez jamais eu d'insuffisance cardiaque ou de problèmes cardiaques auparavant. Si vous souffrez déjà d'insuffisance cardiaque, cela peut s'aggraver en prenant des TZD avec TOUJEO. Votre fournisseur de soins de santé doit vous surveiller étroitement pendant que vous prenez des TZD en concomitance avec TOUJEO. Informez votre fournisseur de soins de santé si vous avez des symptômes d'insuffisance cardiaque nouvellement apparus ou qui empirent, notamment : essoufflement, enflure des chevilles ou des pieds, prise de poids soudaine. Votre fournisseur de soins de santé pourrait devoir changer ou arrêter votre traitement par les TZD et TOUJEO si une insuffisance cardiaque apparaît ou s'aggrave.

La prise concomitante d'insuline, y compris TOUJEO, et d'une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2.

L'hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable potentiel de tous les types d'insuline. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments abaissant le taux de potassium ou si vous perdez du potassium en raison d'autres causes (p. ex., la diarrhée). Les symptômes d'hypokaliémie peuvent comprendre : fatigue, faiblesse ou spasmes musculaires, constipation, fourmillements ou engourdissement, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations.

Si vous souffrez d'une rétinopathie diabétique (affection touchant la rétine de l'œil) et que vous éprouvez une variation importante de votre glycémie, votre rétinopathie pourrait s'aggraver de façon temporaire. Discutez-en avec votre médecin.

On a signalé la survenue d'erreurs impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que d'insuline glargine. Vérifiez les étiquettes de votre insuline avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre l'insuline glargine et d'autres insulines ne surviennent.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les remèdes de médecine douce.

Les substances qui suivent peuvent interagir avec TOUJEO :

Veuillez informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments.

Certains médicaments peuvent modifier votre taux de sucre sanguin. Cela peut vouloir dire que votre dose d'insuline doit être modifiée. Par conséquent, avant de prendre un médicament, demandez à votre médecin si ce médicament pourrait avoir un effet sur votre glycémie et quelles mesures vous devrez adopter, le cas échéant. Vous devez aussi faire attention quand vous arrêtez de prendre un médicament.

Votre taux de sucre sanguin pourrait chuter (hypoglycémie) si vous prenez :

- tout autre médicament pour traiter le diabète;
- des médicaments utilisés pour traiter une tension artérielle élevée et/ou des problèmes cardiaques, tels que : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), agents bloquants du récepteur de l'angiotensine (ARB), disopyramide;
- des antibiotiques sulfamidés;
- des fibrates (médicaments utilisés pour abaisser un taux élevé de lipides sanguins);
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (médicaments utilisés pour traiter la dépression);
- des médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire la fièvre, tels que la pentoxifylline, le propoxyphène et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique);
- des analogues de la somatostatine, comme l'octréotide.

Votre taux de sucre sanguin pourrait grimper (hyperglycémie) si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, tels que : olanzapine, clozapine;
- des hormones, telles que : œstrogènes et/ou progestérone (isolément ou sous forme de pilules contraceptives), somatotropine, hormones thyroïdiennes, glucagon;
- des corticostéroïdes, tels que la cortisone;
- du danazol (un médicament utilisé pour traiter l'endométriose);
- des inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter l'infection au VIH);
- des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), utilisés pour traiter une tension artérielle élevée ou la rétention liquidienne;
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'asthme, comme l'albutérol, l'épinéphrine, la terbutaline.

Votre taux de sucre sanguin pourrait grimper ou chuter si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, tels que : bêta-bloquants ou clonidine;
- certains médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, tels que : sels de lithium;
- alcool;

- un médicament utilisé pour traiter certaines infections par des parasites, appelé pentamidine. Cela peut causer une glycémie trop faible, parfois suivie d'une glycémie trop élevée.

Certains médicaments peuvent faire en sorte qu'il est plus difficile de reconnaître les signes avant-coureurs d'un taux de sucre sanguin trop bas (hypoglycémie). Ces médicaments comprennent : les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine ou la réserpine.

N'utilisez pas l'insuline avec des médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2 appartenant à une classe appelée thiazolidinédiones (TZD). L'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter votre risque de développer une insuffisance cardiaque.

Comment prendre TOUJEO :

Lisez le « mode d'emploi » détaillé qui accompagne votre stylo injecteur jetable prérempli TOUJEO SoloSTAR. Utilisez TOUJEO exactement comme votre fournisseur de soins de santé vous indique de le faire. Votre fournisseur de soins de santé doit vous dire combien de TOUJEO utiliser et quand l'utiliser.

- Vérifiez votre étiquette d'insuline chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline;
- TOUJEO se présente sous la forme d'un stylo injecteur jetable prérempli SoloSTAR, que vous devez utiliser pour administrer votre TOUJEO. Le compteur de dose sur votre stylo montre votre dose de TOUJEO. **Ne** modifiez **en aucun cas** la dose à moins que votre fournisseur de soins de santé ne vous dise de le faire;
- TOUJEO est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée);
- Changez de site d'injection (faites une rotation) à chaque dose au sein de la région que vous avez choisie;
- **Ne** faites **pas** chaque injection exactement au même endroit;
- **N'**utilisez **pas** TOUJEO dans une pompe à insuline et n'injectez pas TOUJEO dans une veine (par voie intraveineuse).
- **Ne** mélangez **pas** TOUJEO avec un autre type d'insuline ou de médicament liquide.
- **Gardez TOUJEO et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

TOUJEO est une solution transparente qui ressemble à certaines insulines à courte durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur la boîte et sur l'étiquette de votre stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR lorsque vous allez le chercher à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de celle que votre médecin a recommandée.

SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DE VOTRE STYLO INJECTEUR TOUJEO SoloSTAR POUR :

- **AIDER À ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES INFECTIONS;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

× Le stylo injecteur est destiné à l'usage d'un seul patient. Ne le partagez avec personne, y compris avec d'autres membres de votre famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.
× N'utilisez jamais votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.
✓Effectuez toujours un test de sécurité.
✓Ayez toujours un stylo injecteur et des aiguilles de rechange pour une utilisation en cas de perte ou de bris.

Le compteur de doses du stylo injecteur représente le nombre d'unités de TOUJEO à injecter. **Il n'est pas nécessaire de recalculer la dose.**

Le stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR fournit des doses de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité.

Comme c'est le cas pour toutes les insulines, si les patients sont aveugles ou ont une mauvaise vue et ne peuvent pas lire le compteur de dose sur le stylo injecteur, ils devraient obtenir de l'aide d'une personne dont la vue est bonne et qui est formée pour utiliser le dispositif injecteur d'insuline.

N'utilisez jamais une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur, car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO.

Ne réutilisez pas l'aiguille. Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée au stylo injecteur avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'aiguilles bloquées qui peuvent causer l'administration d'une dose inexacte. L'utilisation d'une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection minimise également le risque de contamination et d'infection.

Lisez attentivement le « mode d'emploi » du stylo prérempli TOUJEO SoloSTAR inclus dans l'emballage et utilisez le stylo injecteur comme décrit. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

Préparation de l'injection

1. **Sortez le nouveau stylo injecteur du réfrigérateur au moins 1 heure avant l'injection.** Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection; l'insuline froide est plus douloureuse à injecter.

2. **Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo injecteur.** Pour éviter les erreurs de médication entre TOUJEO et d'autres insulines, vérifiez l'étiquette sur votre stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR pour vous assurer que vous avez la bonne insuline avant chaque injection. N'utilisez jamais votre stylo après la date de péremption.
3. **Vérifiez que l'insuline est transparente.** TOUJEO doit être une solution transparente et incolore, exempte de particules visibles. N'utilisez pas le stylo injecteur si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
4. **Lavez-vous les mains**.
5. **Il n'est pas nécessaire d'agiter le stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR ou de le faire rouler entre vos mains avant de l'utiliser.**
6. **Fixez toujours une nouvelle aiguille.** Suivez les instructions d'utilisation du TOUJEO SoloSTAR pour la fixation et le remplacement de l'aiguille.
7. **Retirez le capuchon de protection et mettez-le de côté pour plus tard.**
8. **Réalisez un test de sécurité.** Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection afin de vous assurer que votre stylo injecteur et l'aiguille fonctionnent correctement et de vous assurer que vous obtenez la bonne dose d'insuline.
   - Vous pourriez voir des bulles d'air dans l'insuline – c'est normal, elles ne vous nuiront pas.
9. **Sélectionnez la bonne dose.** Suivez les étapes comprises dans le « mode d'emploi » du TOUJEO SoloSTAR pour vous assurer que la bonne dose de TOUJEO est sélectionnée.
   - Ne sélectionnez pas de dose et n'enfoncez pas le bouton d'injection si aucune aiguille n'est fixée au stylo injecteur – cela pourrait endommager votre stylo injecteur.
10. **Choisissez une région d'injection – haut des bras, ventre, fesses ou cuisses.** Il n'y a pas de différence en ce qui concerne l'absorption de TOUJEO entre les régions d'injection sous-cutanée de l'abdomen, des cuisses, des fesses ou des bras.
    - On doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre.
11. **Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.**
12. **Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre fournisseur de soins de santé.** Ne touchez pas encore le bouton d'injection.
13. **Placez votre pouce sur le bouton d'injection – appuyez à fond et maintenez le bouton enfoncé.** N'appuyez pas de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.
14. **Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à 5.** Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.
15. **Retirez l'aiguille immédiatement après chaque injection**. Suivez les étapes comprises dans le « mode d'emploi » du TOUJEO SoloSTAR – ne réutilisez pas l'aiguille.
    - Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles afin de prévenir les blessures ou les infections croisées. Ne remettez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

16. **Jetez votre aiguille de façon sécuritaire.** Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable ou comme indiqué par votre fournisseur de soins de santé ou les autorités locales.
17. **Remettez le capuchon du stylo en place.** Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.

Le fait d'injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. L'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin peut causer une hypoglycémie qui peut être suivie d'une hyperglycémie si elle passe inaperçue ou n'est pas traitée, puisqu'il n'y a pas eu de dépôt en vue d'une absorption à long terme.

Dose habituelle :

Posologie

- La posologie de TOUJEO doit être adaptée à votre cas et établie selon les recommandations de votre professionnel de la santé, en fonction de vos besoins. Votre fournisseur de soins de santé doit vous dire combien de TOUJEO utiliser et quand l'utiliser.
- Utilisez TOUJEO exactement comme votre fournisseur de soins de santé vous indique de le faire.
- TOUJEO doit être utilisé 1 fois par jour et à la même heure chaque jour.
- **Ne** modifiez **pas** la quantité de TOUJEO que vous utilisez à moins que votre fournisseur de soins de santé ne vous dise de le faire.
- **Il peut être nécessaire de modifier votre dose de TOUJEO à cause** d'un changement du niveau d'activité ou d'exercice physique, d'un gain ou d'une perte de poids, d'une augmentation du stress, d'une maladie, d'un changement de régime alimentaire ou d'autres médicaments que vous prenez.
- **Vérifiez votre taux de sucre sanguin.** Demandez à votre fournisseur de soins de santé quel devrait être votre taux de sucre sanguin et quand vous devriez le contrôler.

Surdosage :

L'injection **d'une dose trop élevée de TOUJEO** peut entraîner une baisse excessive du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment le taux de sucre dans votre sang. **Si votre taux de sucre sanguin devient trop bas, prenez des mesures pour l'augmenter tout de suite. Consultez la section « Que faire si vous subissez une hypoglycémie? » ci-dessous.**

Si vous pensez que vous avez pris trop de TOUJEO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

L'oubli d'une dose de TOUJEO ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre glycémie (hyperglycémie). Vérifiez fré-

quemment le taux de sucre dans votre sang. Pour des renseignements sur le traitement de l'hyperglycémie, consultez la section « Que faire si vous subissez une hyperglycémie? » ci-dessous.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TOUJEO?

Voici une liste non exhaustive des effets secondaires que vous pourriez éprouver lors de la prise de TOUJEO. Si vous éprouvez des effets indésirables non mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

On peut observer les effets secondaires suivants en prenant TOUJEO :

- Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
    - hypoglycémie (voir aussi la section Hypoglycémie ci-dessous)
- Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
    - hyperglycémie (voir aussi la section Hyperglycémie ci-dessous);
    - changements de la peau et réactions cutanées au site d'injection (voir aussi la section Réactions au site d'injection ci-dessous);
    - réactions allergiques (voir aussi la section Réactions allergiques ci-dessous);
    - enflure des mollets et des chevilles (à cause de l'accumulation d'eau dans le corps);
    - changements de la vision;

Des gains de poids se sont produits avec certaines insulinothérapies, y compris avec TOUJEO.

Hypoglycémie (glycémie basse)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des événements indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous avez des affections concomitantes (maladie, stress ou troubles émotionnels);
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection et/ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;
- si vous faites plus d'exercice que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), de nouveaux produits naturels, de nouvelles vitamines ou des drogues illicites.

Les symptômes d'une hypoglycémie légère ou modérée peuvent se manifester subitement et peuvent comprendre :

- un comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficultés à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- de la fatigue;
- des fourmillements aux mains, aux pieds, aux lèvres ou à la langue;
- des tremblements;
- une démarche instable;
- des vertiges, des étourdissements ou une somnolence;
- des maux de tête;
- une vision floue;
- des troubles de l'élocution;
- des palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- des sueurs froides;
- une pâleur;
- des cauchemars ou des troubles du sommeil;
- des nausées;
- une sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en consommant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin pour les secours. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître la quantité appropriée de glucides à prendre.

Les signes d'une hypoglycémie grave comprennent notamment :
- une désorientation;
- des convulsions;
- une perte de conscience, coma;
- des crises d'épilepsie.

Les hypoglycémies graves peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou être traitées au moyen d'une perfusion intraveineuse de glucose administrée par du personnel médical. Des réactions graves, voire mortelles, peuvent survenir faute d'intervention médicale immédiate.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même absents chez les patients dont la glycémie s'est nettement améliorée, chez les patients âgés, chez les patients souffrant d'une neuropathie diabétique ou d'un diabète de longue date ou chez les patients prenant aussi certains autres médicaments. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant l'apparition de symptômes chez un patient.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs d'une chute excessive de leur glycémie. Souvent, le premier signe en est une confusion ou une perte de conscience. Les programmes éducatifs et comportementaux, y compris les formations de sensibilisation sur la glycémie, peuvent aider à améliorer votre capacité à détecter l'hypoglycémie et à réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie grave.

Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez vigilant(e) face aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur glycémie plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou l'utilisation d'appareils mécaniques. Si votre glycémie est inférieure à votre glycémie à jeun normale, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger l'hypoglycémie.

Certaines personnes peuvent développer une hypoglycémie pendant la nuit – c'est ce qu'on appelle une hypoglycémie nocturne. Il s'agit d'un événement assez commun qui dure plus de 4 heures. Comme la personne est habituellement endormie quand cela se produit, l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue, ce qui entraîne un risque accru d'hypoglycémie grave par rapport à la journée. Pour aider à réduire votre risque d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, votre médecin peut vous demander de surveiller régulièrement votre glycémie pendant la nuit.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, si vous avez de la difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs ou si votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé afin de discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire et/ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Que faire si vous subissez une hypoglycémie?

- Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement de 10 à 20 grammes de sucre – comme du glucose, des cubes de sucre ou une boisson sucrée. Ne prenez pas de boissons ou d'aliments qui contiennent des édulcorants artificiels (comme des boissons-diètes). Ils ne permettent pas de traiter l'hypoglycémie.
- Mangez un aliment (comme du pain ou des pâtes) qui aura pour effet d'élever votre taux de sucre sanguin pendant plus longtemps. Demandez à votre médecin ou à votre infirmière si vous avez des doutes sur les aliments qu'il convient de manger. Étant donné que TOUJEO est une insuline à longue durée d'action, la récupération à la suite d'une hypoglycémie peut être plus longue.
- Communiquez immédiatement avec un médecin si vous n'êtes pas capable de maîtriser l'hypoglycémie ou si elle revient.

Obtenez de l'aide médicale d'urgence si vous souffrez de difficulté à respirer, d'essoufflement, de battements de cœur rapides, d'une enflure du visage, de la langue ou de la gorge, de sudation, de somnolence extrême, d'étourdissements ou de confusion.

Ce que les autres gens devraient faire si vous avez un épisode d'hypoglycémie
Dites à vos proches, à vos amis et à vos collègues proches d'obtenir immédiatement de l'aide médicale si vous n'êtes pas capable d'avaler ou si vous perdez connaissance.

Vous devriez mesurer votre taux de sucre sanguin tout de suite après avoir pris du glucose afin de vérifier si vous souffrez vraiment d'hypoglycémie.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (quantité excessive de glucose dans le sang) peut se produire si votre corps ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.

L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous êtes stressé(e) ou si vous éprouvez des troubles émotionnels;
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection et/ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), de nouveaux produits naturels, de nouvelles vitamines ou des drogues illicites.

Voici les symptômes d'une hyperglycémie :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- envie fréquente d'uriner ou déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- haleine dont l'odeur rappelle l'acétone.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, si la glycémie continue d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Que faire si vous subissez une hyperglycémie?

- Mesurez votre taux de sucre sanguin et la concentration de cétones dans l'urine dès que vous remarquez l'un des signes indiqués ci-dessus.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une hyperglycémie grave ou une acidocétose.

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Voici les symptômes d'une acidocétose diabétique :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

Une hyperglycémie prolongée ou une acidocétose diabétique peut entraîner les problèmes suivants :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- décès.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique exigent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé. TOUJEO ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique et les personnes qui vous soignent devraient être informées que vous prenez une insuline à action prolongée et connaître votre schéma posologique.

Réactions allergiques

Un patient peut être allergique à un produit à base d'insuline, **y compris à TOUJEO**. Les allergies graves à l'insuline peuvent être mortelles. Si vous **avez des signes ou des symptômes de réactions allergiques graves,** obtenez immédiatement de l'assistance médicale.

Les signes d'allergie **grave** comprennent :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions au site d'injection

L'injection d'insuline, **y compris de TOUJEO**, peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, douleur, enflure, démangeaisons, urticaire ou inflammation au site d'injection.

Vous pouvez réduire le risque d'éprouver une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas ici ou qui devient assez gênant pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)			
Hypoglycémie grave			✓
RARES (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)			
Réactions allergiques			✓
Hyperglycémie		✓	
Changements de la vision		✓	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Avant la première utilisation

- Gardez les nouveaux stylos injecteurs TOUJEO SoloSTAR au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas congeler. Si un stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR est exposé au gel ou à une chaleur excessive, jetez-le immédiatement.

Après la première utilisation

- Gardez votre stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR ouvert à la température ambiante (15 à 30 °C), en dessous de 30 °C.
- Ne remettez jamais votre stylo au réfrigérateur.
- Ne rangez jamais votre stylo si l'aiguille y est fixée.
- Rangez votre stylo injecteur avec le capuchon en place.
- Votre stylo injecteur peut être conservé pendant jusqu'à 42 jours (6 semaines), à l'abri de la chaleur et de la lumière, tant que la température ne dépasse pas 30 °C. Si le stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR est exposé à une chaleur excessive ou s'il contient encore de l'insuline après 42 jours, jetez-le.

Les stylos injecteurs TOUJEO SoloSTAR qui ont été ouverts ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si un stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR est exposé au gel, jetez-le.

N'utilisez pas un stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée ou si la solution qu'il contient est trouble ou présente des particules.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur TOUJEO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les informations concernant le médicament à l'intention du patient, sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html); le site Web de sanofi-aventis Canada Inc. (www.sanofi.ca), ou en composant le 1-888-852-6887.

Vous pouvez aussi obtenir ce document imprimé en gros caractères en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-852-6887.

La taille des gros caractères peut être davantage agrandie en cas de besoin.

sanofi-aventis Canada Inc.
Toronto, Ontario
M2R 3T4

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 12 mai 2020

MODE D'EMPLOI: TOUJEO® SOLOSTAR®

À lire en premier

TOUJEO contient 300 unités/mL d'insuline glargine

- **Ne réutilisez jamais les aiguilles.** Si vous le faites, vous risqueriez de ne pas prendre la dose nécessaire ou d'en prendre trop (surdosage) car l'aiguille pourrait se bloquer.
- **N'utilisez jamais une seringue pour retirer de l'insuline de votre stylo injecteur,** car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO. Si vous le faites, vous vous administrerez trop d'insuline.

Renseignements importants

✗ Le stylo injecteur est destiné à l'usage d'un seul patient. Ne le partagez avec personne, y compris avec d'autres membres de votre famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.
✗ N'utilisez jamais votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.
✓ Effectuez toujours un test de sécurité.
✓ Emportez toujours un stylo et des aiguilles de rechange en cas de perte ou s'ils cessaient de fonctionner.

Apprenez à faire une injection

- Avant d'utiliser votre stylo injecteur, discutez de la manière de faire l'injection avec votre fournisseur de soins de santé.
- Demandez de l'aide si vous avez des problèmes de manipulation du stylo, par exemple des problèmes de vue.
- Lisez toutes les instructions avant d'utiliser votre stylo. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

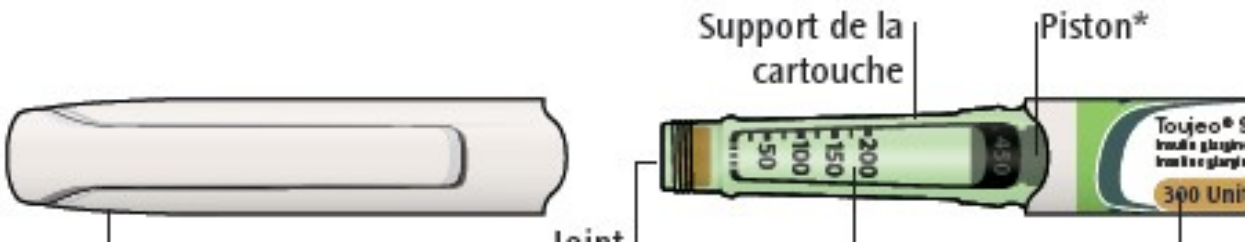
Besoin d'aide?

Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR ou sur votre diabète, adressez-vous à votre fournisseur de soins de santé, visitez le site **www. sanofi.ca** ou appelez sanofi-aventis au 1-888-852-6887.

Matériel supplémentaire dont vous aurez besoin :

- une nouvelle aiguille stérile (voir ÉTAPE 2);
- un tampon imbibé d'alcool;
- un contenant imperforable pour les aiguilles et les stylos utilisés.

Familiarisez-vous avec votre stylo



* Vous ne verrez pas le piston avant de vous être administré quelques doses.

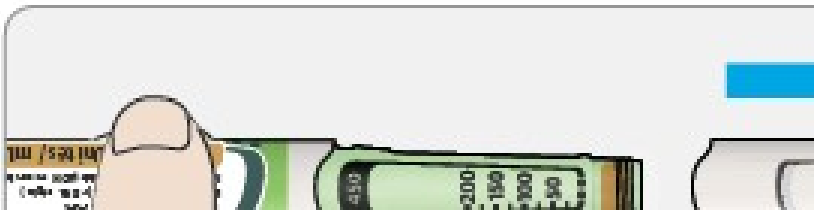
ÉTAPE 1 : Vérifiez votre stylo

✓ Sortez un nouveau stylo du réfrigérateur, une heure au moins avant d'effectuer votre injection. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection; l'insuline froide est plus douloureuse à injecter.

A Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo.

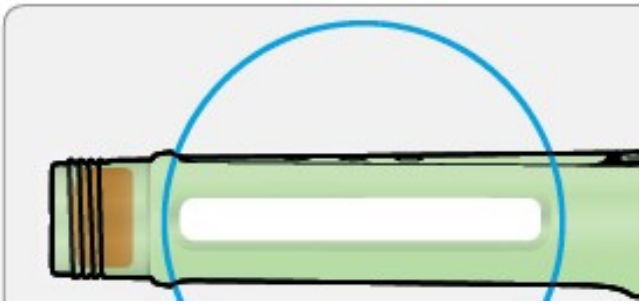
- Vérifiez l'étiquette sur votre stylo injecteur TOUJEO SoloSTAR afin de vous assurer que vous avez la bonne insuline.
- N'utilisez jamais votre stylo après la date de péremption.

B Retirez le capuchon du stylo.

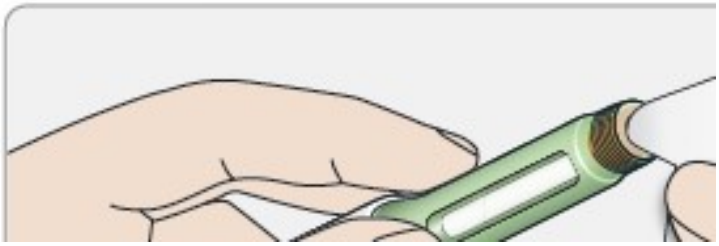


C **Vérifiez que l'insuline est transparente.**

- TOUJEO doit être une solution transparente et incolore, exempte de particules visibles. N'utilisez pas ce stylo injecteur SoloSTAR si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence de la solution.



D **Passez un tampon imbibé d'alcool sur le joint d'étanchéité en caoutchouc.**



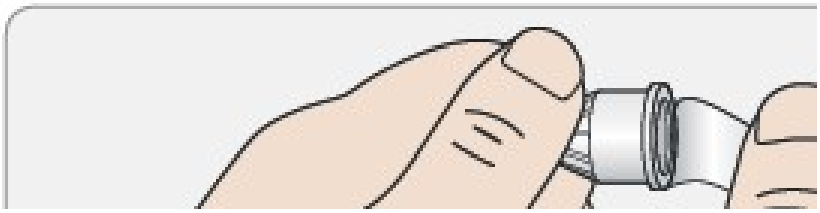
Si vous avez d'autres stylos injecteurs

- Il est particulièrement important de vérifier que vous avez le bon médicament lorsque vous avez plusieurs stylos injecteurs.

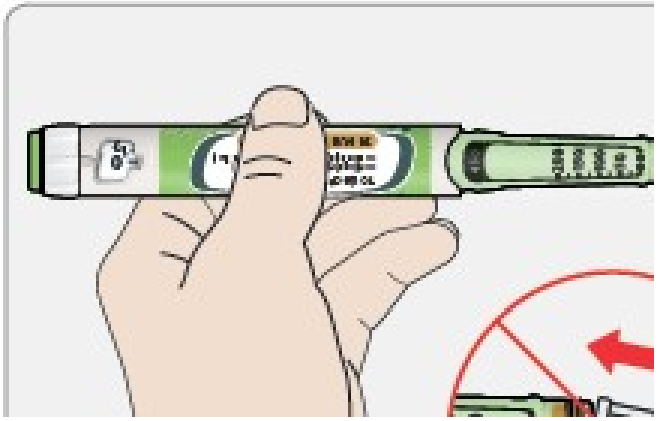
ÉTAPE 2 : Fixez une aiguille neuve

✓ Utilisez toujours une aiguille neuve et stérile pour chaque injection. Cela aide à empêcher les risques de blocage des aiguilles, de contamination et d'infection.
✓ Utilisez toujours des aiguilles de BD, d'Ypsomed ou d'Owen Mumford.

A **Prenez une aiguille neuve et décollez le sceau protecteur.**

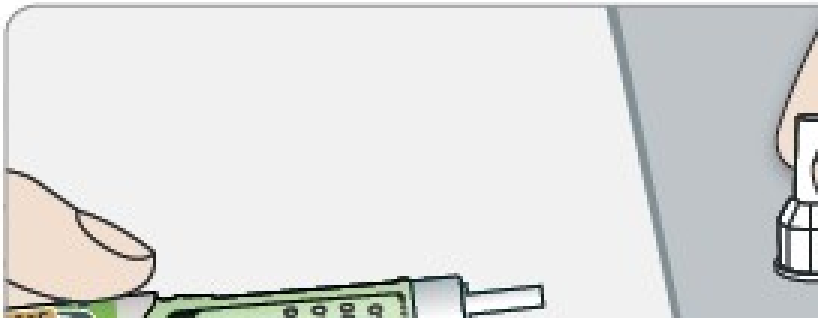


B **Maintenez l’aiguille droite et vissez-la bien sur le stylo. Ne serrez pas trop.**

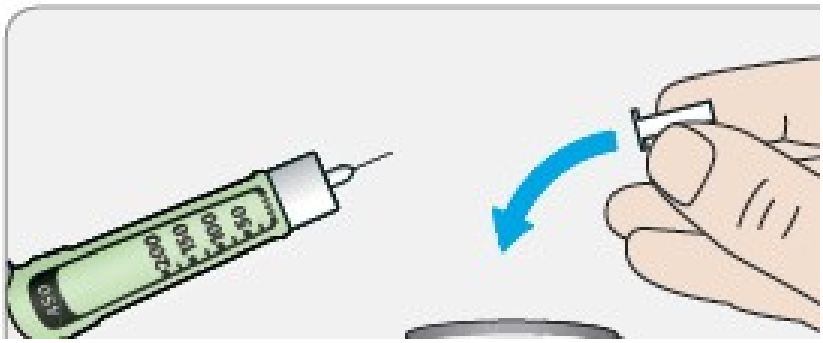


Si l’aiguille n’est pas droite pendant que vous la fixez, elle pourrait endommager le joint d’étanchéité en caoutchouc, ce qui causerait une fuite ou un bris de l’aiguille.

C **Retirez le capuchon extérieur de l’aiguille et gardez-le pour jeter l’aiguille utilisée après l’injection. Gardez-le pour plus tard.**



D **Retirez le capuchon intérieur de l’aiguille et jetez-le.**



Manipulation des aiguilles

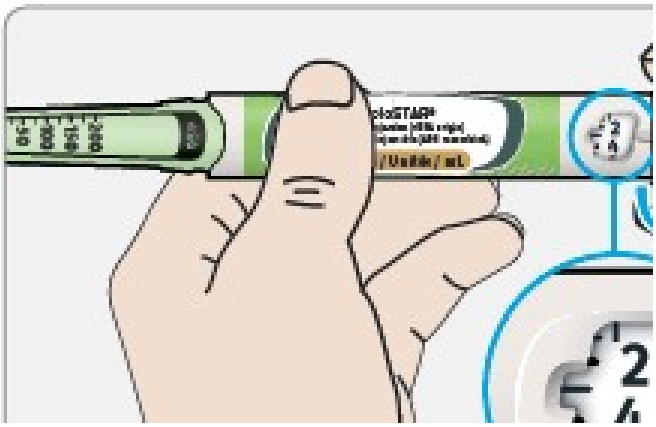
- Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d’aiguille ou une infection croisée.

ÉTAPE 3 : Réalisez un test de sécurité

✓ Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection, afin de :

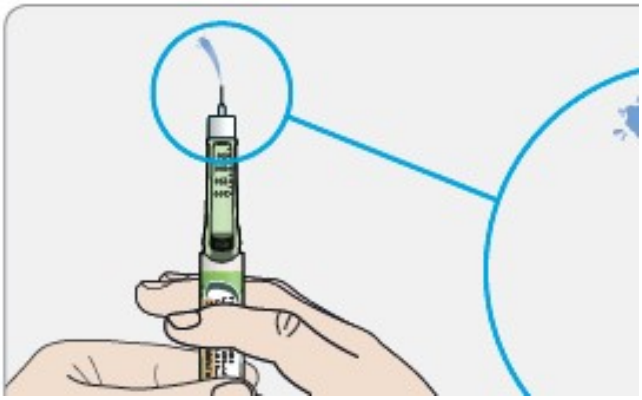
- vérifier que votre stylo et l'aiguille fonctionnent correctement;
- vous assurer que vous avez la bonne dose d'insuline.

A Sélectionnez trois (3) UNITÉS en tournant le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose se situe entre 2 et 4.



B Enfoncez complètement le bouton d'injection.

- Dès que des gouttes d'insuline sortent à la pointe de l'aiguille, cela signifie que votre stylo fonctionne correctement.



S'il n'y a aucune trace d'insuline :

- Vous pourriez devoir répéter cette étape jusqu'à trois fois avant de voir de l'insuline.
- Si aucune goutte d'insuline ne s'écoule après la troisième tentative, cela pourrait indiquer que l'aiguille est bloquée. Dans ce cas :
  - changez d'aiguille (voir ÉTAPE 6 et ÉTAPE 2),
  - puis refaites le test de sécurité (ÉTAPE 3).
- N'utilisez pas votre stylo s'il n'y a toujours pas d'insuline qui s'écoule de la pointe de l'aiguille. Utilisez un nouveau stylo.

- N’utilisez jamais une seringue pour retirer de l’insuline de votre stylo injecteur prérempli TOUJEO SoloSTAR, car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO.

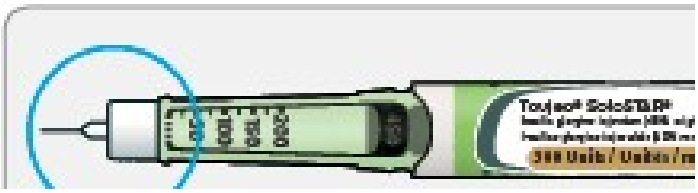
Si vous apercevez des bulles d’air

- Vous pourriez apercevoir des bulles d’air dans l’insuline. C’est un phénomène normal qui ne vous causera aucun mal.

ÉTAPE 4 : Sélectionnez la dose

✗ Ne sélectionnez pas de dose et n’enfoncez pas le bouton d’injection si l’aiguille n’est pas fixée au stylo. Cela pourrait endommager votre stylo.

A Vérifiez que l’aiguille est fixée et que le sélecteur de dose est réglé sur « 0 ».



B Tournez le sélecteur de dose jusqu’à ce que le pointeur de la dose indique la dose voulue.

- Si vous avez dépassé votre dose, vous pouvez revenir en arrière.
- S’il ne reste pas suffisamment d’unités dans le stylo pour votre dose, le sélecteur de dose s’arrêtera sur le chiffre correspondant au nombre d’unités restantes.
- Si vous ne pouvez pas sélectionner votre dose prescrite en entier, divisez-la en deux ou utilisez un nouveau stylo.

Comment lire la fenêtre indicatrice de la dose

Les nombres pairs sont présentés en ligne avec le pointeur de la dose :

30 unités sélectionnées

Les nombres impairs sont indiqués par une ligne entre les nombres pairs :

29 unités sélectionnées

Unités d'insuline dans votre stylo

- Votre stylo contient 450 unités d'insuline en tout. Vous pouvez régler les doses de 1 à 80 unités par palier d'une unité. Chaque stylo contient plus d'une dose.
- Vous pouvez savoir approximativement combien il reste d'unités d'insuline en regardant où le piston se trouve sur l'échelle.

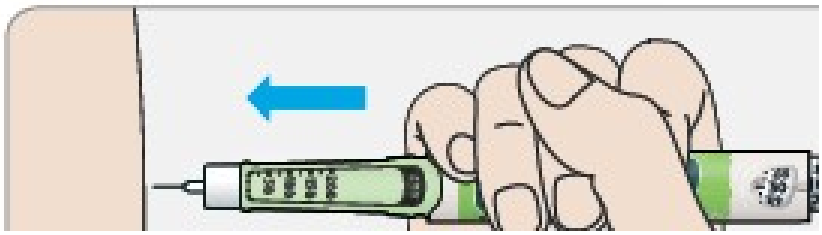
ÉTAPE 5 : Injectez la dose voulue

✗ Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, ne forcez pas, car cela risquerait de briser votre stylo. Consultez la section ci-dessous pour obtenir de l'aide.

A Choisissez un site d'injection, comme indiqué dans l'image ci-dessous.

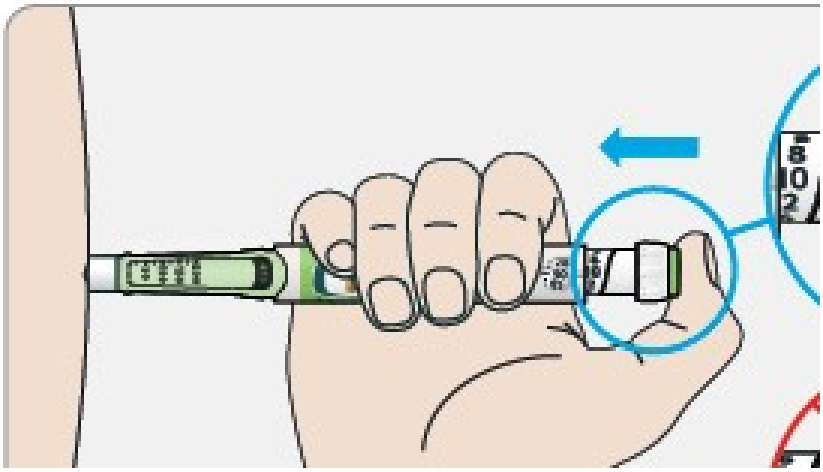
B Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre fournisseur de soins de santé.

- Ne touchez pas encore le bouton d'injection.



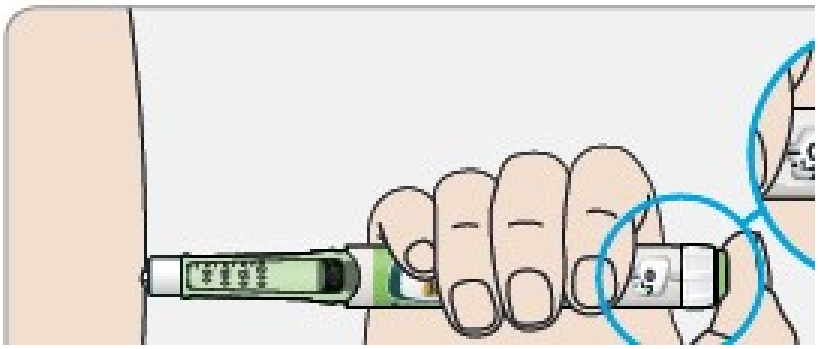
C **Placez d'abord votre pouce sur le bouton d'injection. Ensuite, enfoncez-le complètement et maintenez en place.**

- N'appuyez pas de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.



D **Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à cinq.**

- Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète.



E **Après avoir appuyé sur le bouton d'injection et compté lentement jusqu'à cinq, relâchez le bouton. Puis retirez l'aiguille de votre peau.**

Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton :

- Changez d'aiguille (voir ÉTAPE 6 et ÉTAPE 2), puis refaites le test de sécurité (ÉTAPE 3).
- Si vous avez encore de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, prenez un nouveau stylo.
- N'utilisez jamais de seringue pour retirer l'insuline de votre stylo.

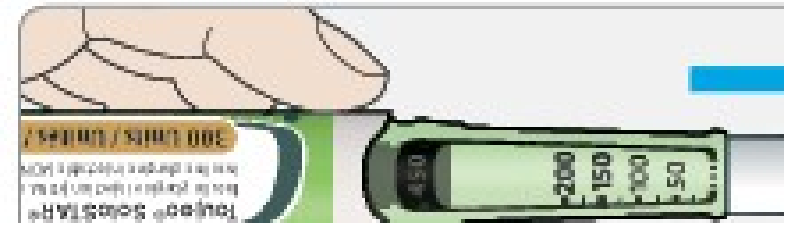
ÉTAPE 6 : Retirez l'aiguille

✓ Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille ou une infection croisée.
✗ Ne remettez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

A **Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur.**

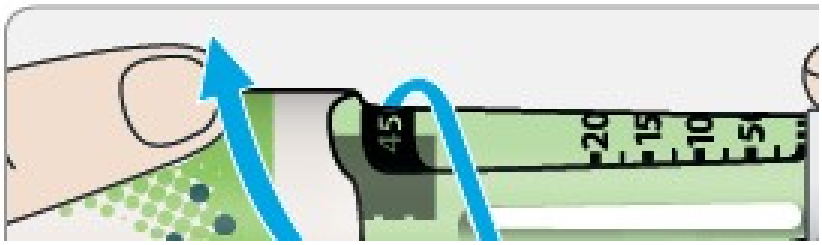
Puis enfoncez-la bien.

- L'aiguille peut perforer le capuchon s'il a été mis de biais.

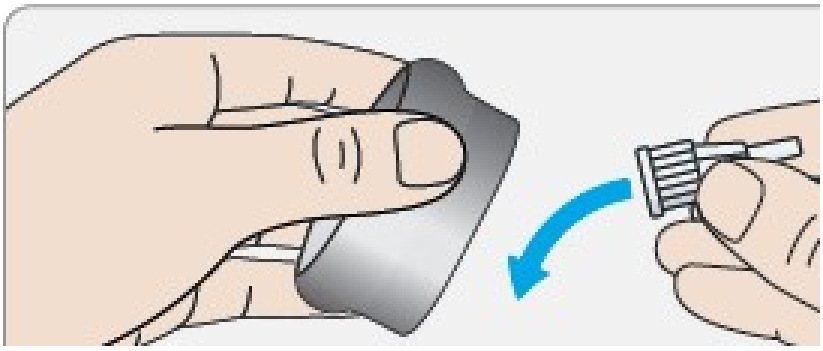


B **Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et pressez dessus. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.**

- Si l'aiguille ne sort pas la première fois, essayez de nouveau.



C **Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable ou comme indiqué par votre fournisseur de soins de santé ou les autorités locales.**



D Remettez le capuchon en place.

- Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.

À utiliser avant le

- Utilisez votre stylo pendant 42 jours (six semaines) au maximum après la première utilisation.

Comment entreposer votre stylo

Avant la première utilisation

- Conservez les nouveaux stylos au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C.
- Ne pas congeler.

Après la première utilisation

- Gardez votre stylo à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et au-dessous de 30 °C.
- Ne remettez jamais votre stylo au réfrigérateur.
- Ne rangez jamais votre stylo si l'aiguille y est fixée.
- Rangez votre stylo avec le capuchon dessus.

Comment prendre soin de votre stylo

Manipulez votre stylo soigneusement

- Ne laissez pas tomber votre stylo et ne le cognez pas sur une surface dure.
- Si vous croyez que votre stylo est endommagé, n'essayez pas de le réparer; utilisez-en un nouveau.

Protégez votre stylo contre la poussière et la saleté.

- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo à l'aide d'un chiffon humide. Ne trempez pas votre stylo, ne le lavez pas et ne le lubrifiez pas, car cela pourrait l'endommager.

Comment jeter votre stylo

- Retirez l'aiguille avant de jeter votre stylo.
- Jetez votre stylo utilisé selon les directives de votre fournisseur de soins de santé ou des autorités locales.

Date de révision : 12 mai 2020

Distribué par :
sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto ON,
M2R 3T4

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

TOUJEO® (Too-Jay-o) DoubleSTAR®

Insuline glargine (ADN recombiné)
Solution à 300 unités/mL pour injection sous-cutanée dans un stylo injecteur prérempli (DoubleSTAR)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TOUJEO et à chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements concernant ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements concernant TOUJEO.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent associé à l'insuline, y compris à TOUJEO.
- Il est recommandé à tous les patients atteints de diabète de surveiller leur glycémie.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique non corrigée peut provoquer une perte de conscience, le coma ou la mort.
- Toute modification apportée à un traitement par de l'insuline doit se faire avec prudence et seulement sous surveillance médicale.
- TOUJEO n'est pas prévu pour une administration par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- **On ne doit pas mélanger TOUJEO avec une autre insuline ni le diluer dans une autre solution, car le médicament pourrait alors ne pas produire l'effet voulu.**
- On ne doit administrer l'insuline que si la solution est transparente et incolore, qu'elle a l'aspect de l'eau et qu'aucune particule solide ne colle aux parois de la fiole ou de la cartouche.
- On a signalé la survenue d'erreurs de médication impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à action rapide, plutôt que de l'insuline glargine. Il faut aviser le patient qu'il doit vérifier le nom de l'insuline sur l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre l'insuline glargine et les autres insulines ne surviennent. Ne réutilisez pas les aiguilles et n'utilisez jamais une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur prérempli DoubleSTAR, car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO.

Pourquoi TOUJEO est-il utilisé?

- TOUJEO est une insuline fabriquée par l'homme, utilisée pour contrôler une glycémie élevée chez des patients âgés 6 ans et plus de souffrant d'un diabète sucré.
- TOUJEO contient 3 fois plus d'insuline dans 1 mL que l'insuline normale (100 U/mL).
- TOUJEO ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique.

Comment fonctionne TOUJEO?

Le diabète est une maladie dans laquelle l'organisme ne produit pas ou pas suffisamment d'insuline pour contrôler la glycémie. TOUJEO est un analogue de l'insuline à longue durée d'action qui abaisse votre glycémie.

Quels sont les ingrédients de TOUJEO?

Ingrédients médicinaux: L'ingrédient actif contenu dans TOUJEO est de l'insuline glargine (ADN recombiné).

Les stylos injecteurs contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : glycérine à 85 %, m-crésol, eau et chlorure de zinc ainsi que de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

TOUJEO est fourni dans les formes posologiques suivantes :

TOUJEO est une solution injectable (300 U/mL) et est offert dans les emballages suivants :
- TOUJEO SoloSTAR : stylos injecteurs jetables préremplis de 1,5 mL en emballage de 3 ou 5;
- TOUJEO DoubleSTAR : stylos injecteurs jetables préremplis de 3 mL en emballage de 2 ou 3.

N'utilisez pas TOUJEO :
- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant;
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique;
- si vous avez un épisode de taux de sucre bas dans le sang (hypoglycémie);
- pour des injections par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TOUJEO. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- si vous souffrez d'une insuffisance rénale ou hépatique;
- si vous souffrez d'une maladie endocrinienne comme l'acromégalie (trop d'hormone de croissance), le syndrome de Cushing (trop d'hormones surrénales ou utilisation prolongée

de médicaments de type cortisone), une hyperthyroïdie (hyperfonctionnement de la glande thyroïde) ou un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale);
- si vous souffrez d'une maladie psychiatrique;
- si vous souffrez d'une maladie des vaisseaux sanguins, comme un rétrécissement des vaisseaux sanguins du cœur (les artères coronaires) ou des vaisseaux sanguins alimentant le cerveau;
- si vous souffrez d'une maladie des yeux appelée rétinopathie proliférante;
- si vous consommez actuellement de l'alcool;
- si vous prenez actuellement des médicaments, y compris d'autres types d'insulines;
- si vous prenez d'autres médicaments, en particulier des médicaments appelés TZD (thiazolidinédiones);
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes de cœur – si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, cela peut s'aggraver en prenant des TZD avec TOUJEO;
- si vous prévoyez devenir enceinte, êtes enceinte ou allaitez un bébé – en effet, on ne sait pas si TOUJEO peut nuire au fœtus à naître ou au bébé allaité.

Informez votre fournisseur de soins de santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Avant de commencer à utiliser TOUJEO, discutez avec votre fournisseur de soins de santé de votre glycémie basse et de sa prise en charge.

Autres mises en garde à connaître :

TOUJEO (300 U/mL) et LANTUS (100 U/mL) contiennent le même ingrédient actif. Bien que TOUJEO contienne la même substance active que l'insuline glargine à 100 U/mL (LANTUS), ces médicaments ne sont pas interchangeables. Pour passer d'une insulinothérapie à l'autre, il faut une ordonnance médicale, une supervision médicale et un suivi de la glycémie. Veuillez consulter votre médecin pour de plus amples renseignements.

Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie d'un traitement antidiabétique oral concomitant.

Taux de sucre sanguin élevé (hyperglycémie) ou taux de sucre sanguin bas (hypoglycémie) accompagnant les changements du régime d'insuline.

Ne partagez jamais un stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR entre patients.

Faible taux de sucre sanguin (hypoglycémie). Les signes et symptômes pouvant indiquer un faible taux de sucre sanguin comprennent : vertiges ou étourdissements, transpiration, confusion, maux de tête, vision brouillée, troubles de l'élocution, tremblements, battements de cœur rapides, anxiété, irritabilité ou altération de l'humeur, faim.

Réaction allergique grave (réaction du corps entier). Obtenez immédiatement de l'assistance médicale si vous avez n'importe lequel de ces signes ou symptômes, ou une réaction allergique grave : éruption cutanée sur tout le corps, difficultés à respirer, battements de cœur rapides ou transpiration.

Œdème, en particulier chez les patients dont l'équilibre métabolique, auparavant mal maîtrisé, s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive.

Insuffisance cardiaque. La prise de certaines pilules pour le diabète appelées TZD (thiazolidinédiones) avec TOUJEO peut causer une insuffisance cardiaque chez certaines personnes. Cela peut se produire même si vous n'avez jamais eu d'insuffisance cardiaque ou de problèmes cardiaques auparavant. Si vous souffrez déjà d'insuffisance cardiaque, cela peut s'aggraver en prenant des TZD avec TOUJEO. Votre fournisseur de soins de santé doit vous surveiller étroitement pendant que vous prenez des TZD en concomitance avec TOUJEO. Informez votre fournisseur de soins de santé si vous avez des symptômes d'insuffisance cardiaque nouvellement apparus ou qui empirent, notamment : essoufflement, enflure des chevilles ou des pieds, prise de poids soudaine. Votre fournisseur de soins de santé pourrait devoir changer ou arrêter votre traitement par les TZD et TOUJEO si une insuffisance cardiaque apparaît ou s'aggrave.

La prise concomitante d'insuline, y compris TOUJEO, et d'une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2.

L'hypokaliémie (faible taux de potassium) constitue un effet indésirable potentiel de tous les types d'insuline. Vous risquez d'être exposé(e) à un plus haut risque d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments abaissant le taux de potassium ou si vous perdez du potassium en raison d'autres causes (p. ex., la diarrhée). Les symptômes d'hypokaliémie peuvent comprendre : fatigue, faiblesse ou spasmes musculaires, constipation, fourmillements ou engourdissement, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations.

Si vous souffrez d'une rétinopathie diabétique (affection touchant la rétine de l'œil) et que vous éprouvez une variation importante de votre glycémie, votre rétinopathie pourrait s'aggraver de façon temporaire. Discutez-en avec votre médecin.

On a signalé la survenue d'erreurs impliquant l'administration accidentelle d'autres préparations d'insuline, notamment des insulines à courte durée d'action, plutôt que d'insuline glargine. Vérifiez les étiquettes de votre insuline avant chaque injection afin d'éviter que des erreurs de médication entre l'insuline glargine et d'autres insulines ne surviennent.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les remèdes de médecine douce.

Les substances qui suivent peuvent interagir avec TOUJEO :

Veuillez informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments.

Certains médicaments peuvent modifier votre taux de sucre sanguin. Cela peut vouloir dire que votre dose d'insuline doit être modifiée. Par conséquent, avant de prendre un médicament, demandez à votre médecin si ce médicament pourrait avoir un effet sur votre glycémie et quelles mesures vous devrez adopter, le cas échéant. Vous devez aussi faire attention quand vous arrêtez de prendre un médicament.

Votre taux de sucre sanguin pourrait chuter (hypoglycémie) si vous prenez :

- tout autre médicament pour traiter le diabète;
- des médicaments utilisés pour traiter une tension artérielle élevée et/ou des problèmes cardiaques, tels que : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), agents bloquants du récepteur de l'angiotensine (ARB), disopyramide;
- des antibiotiques sulfamidés;
- des fibrates (médicaments utilisés pour abaisser un taux élevé de lipides sanguins);
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (médicaments utilisés pour traiter la dépression);
- des médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire la fièvre, tels que la pentoxifylline, le propoxyphène et les salicylés (comme l'acide acétylsalicylique);
- des analogues de la somatostatine, comme l'octréotide.

Votre taux de sucre sanguin pourrait grimper (hyperglycémie) si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, tels que : olanzapine, clozapine;
- des hormones, telles que : œstrogènes et/ou progestérone (isolément ou sous forme de pilules contraceptives), somatotropine, hormones thyroïdiennes, glucagon;
- des corticostéroïdes, tels que la cortisone;
- du danazol (un médicament utilisé pour traiter l'endométriose);
- des inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter l'infection au VIH);
- des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), utilisés pour traiter une tension artérielle élevée ou la rétention liquidienne;
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'asthme, comme l'albutérol, l'épinéphrine, la terbutaline.

Votre taux de sucre sanguin pourrait grimper ou chuter si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, tels que : bêta-bloquants ou clonidine;
- certains médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, tels que : sels de lithium;
- alcool;
- un médicament utilisé pour traiter certaines infections par des parasites, appelé pentamidine. Cela peut causer une glycémie trop faible, parfois suivie d'une glycémie trop élevée.

Certains médicaments peuvent faire en sorte qu'il est plus difficile de reconnaître les signes avant-coureurs d'un taux de sucre sanguin trop bas (hypoglycémie). Ces médicaments comprennent : les bêta-bloquants, la clonidine, la guanéthidine ou la réserpine.

N'utilisez pas l'insuline avec des médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2 appartenant à une classe appelée thiazolidinédiones (TZD). L'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter votre risque de développer une insuffisance cardiaque.

Comment prendre TOUJEO :

Lisez le « mode d'emploi » détaillé qui accompagne votre stylo injecteur jetable prérempli TOUJEO DoubleSTAR. Utilisez TOUJEO exactement comme votre fournisseur de soins de santé vous indique de le faire. Votre fournisseur de soins de santé doit vous dire combien de TOUJEO utiliser et quand l'utiliser.

- Vérifiez votre étiquette d'insuline chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline;
- TOUJEO se présente sous la forme d'un stylo injecteur jetable prérempli DoubleSTAR, que vous devez utiliser pour administrer votre TOUJEO. Le compteur de dose sur votre stylo montre votre dose de TOUJEO. **Ne** modifiez **en aucun cas** la dose à moins que votre fournisseur de soins de santé ne vous dise de le faire;
- TOUJEO est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée);
- Changez de site d'injection (faites une rotation) à chaque dose au sein de la région que vous avez choisie;
- **Ne** faites **pas** chaque injection exactement au même endroit;
- **N'**utilisez **pas** TOUJEO dans une pompe à insuline et n'injectez pas TOUJEO dans une veine (par voie intraveineuse);
- **Ne** mélangez **pas** TOUJEO avec un autre type d'insuline ou de médicament liquide;
- **Gardez TOUJEO et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

TOUJEO est une solution transparente qui ressemble à certaines insulines à courte durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur la boîte et sur l'étiquette de votre stylo injec-

teur TOUJEO DoubleSTAR lorsque vous allez le chercher à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de celle que votre médecin a recommandée.

SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DE VOTRE STYLO INJECTEUR TOUJEO DoubleSTAR POUR :

- **AIDER À ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES INFECTIONS;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

× Le stylo injecteur est destiné à l'usage d'un seul patient. Ne le partagez avec personne, y compris avec d'autres membres de votre famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.
× N'utilisez jamais votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.
✓Effectuez toujours un test de sécurité.
✓Ayez toujours un stylo injecteur et des aiguilles de rechange pour une utilisation en cas de perte ou de bris.

Le compteur de doses du stylo injecteur représente le nombre d'unités de TOUJEO à injecter. **Il n'est pas nécessaire de recalculer la dose.**

Le stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR fournit des doses de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités.

Comme c'est le cas pour toutes les insulines, si les patients sont aveugles ou ont une mauvaise vue et ne peuvent pas lire le compteur de dose sur le stylo injecteur, ils devraient obtenir de l'aide d'une personne dont la vue est bonne et qui est formée pour utiliser le dispositif injecteur d'insuline.

N'utilisez jamais une seringue pour retirer TOUJEO du stylo injecteur, car les seringues à insuline régulières ne sont pas graduées pour TOUJEO.

Ne réutilisez pas l'aiguille. Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée au stylo injecteur avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'aiguilles bloquées qui peuvent causer l'administration d'une dose inexacte. L'utilisation d'une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection minimise également le risque de contamination et d'infection.

Lisez attentivement le « mode d'emploi » du stylo prérempli TOUJEO DoubleSTAR inclus dans l'emballage et utilisez le stylo injecteur comme décrit. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

Préparation de l'injection

1. **Sortez le nouveau stylo injecteur du réfrigérateur au moins 1 heure avant l'injection.** Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection; l'insuline froide est plus douloureuse à injecter.
2. **Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo injecteur.** Pour éviter les erreurs de médication entre TOUJEO et d'autres insulines, vérifiez l'étiquette sur votre stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR pour vous assurer que vous avez la bonne insuline avant chaque injection. N'utilisez jamais votre stylo après la date de péremption.
3. **Vérifiez que l'insuline est transparente.** TOUJEO doit être une solution transparente et incolore, exempte de particules visibles. N'utilisez pas le stylo injecteur si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
4. **Lavez-vous les mains**.
5. **Il n'est pas nécessaire d'agiter le stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR ou de le faire rouler entre vos mains avant de l'utiliser.**
6. **Fixez toujours une nouvelle aiguille.** Suivez les instructions d'utilisation du TOUJEO DoubleSTAR pour la fixation et le remplacement de l'aiguille.
7. **Retirez le capuchon de protection et mettez-le de côté pour plus tard.**
8. **Réalisez un test de sécurité.** Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection afin de vous assurer que votre stylo injecteur et l'aiguille fonctionnent correctement et de vous assurer que vous obtenez la bonne dose d'insuline.
   - Vous pourriez voir des bulles d'air dans l'insuline – c'est normal, elles ne vous nuiront pas.
9. **Sélectionnez la bonne dose.** Suivez les étapes comprises dans le « mode d'emploi » du TOUJEO DoubleSTAR pour vous assurer que la bonne dose de TOUJEO est sélectionnée.
   - Ne sélectionnez pas de dose et n'enfoncez pas le bouton d'injection si aucune aiguille n'est fixée au stylo injecteur – cela pourrait endommager votre stylo injecteur.
10. **Choisissez une région d'injection – haut des bras, ventre, fesses ou cuisses.** Il n'y a pas de différence en ce qui concerne l'absorption de TOUJEO entre les régions d'injection sous-cutanées de l'abdomen, des cuisses, des fesses ou des bras.
    - On DOIT veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre.
11. **Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.**
12. **Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre fournisseur de soins de santé.** Ne touchez pas encore le bouton d'injection.
13. **Placez votre pouce sur le bouton d'injection – appuyez à fond et maintenez le bouton enfoncé.** N'appuyez pas de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.

14. **Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à 5.** Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète. NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.
15. **Retirez l'aiguille immédiatement après chaque injection**. Suivez les étapes comprises dans le « mode d'emploi » du TOUJEO DoubleSTAR – ne réutilisez pas l'aiguille.
    - Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles afin de prévenir les blessures ou les infections croisées. Ne remettez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille en place.
16. **Jetez votre aiguille de façon sécuritaire.** Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable ou comme indiqué par votre fournisseur de soins de santé ou les autorités locales.
17. **Remettez le capuchon du stylo en place.** Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.

Le fait d'injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. L'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin peut causer une hypoglycémie qui peut être suivie d'une hyperglycémie si elle passe inaperçue ou n'est pas traitée, puisqu'il n'y a pas eu de dépôt en vue d'une absorption à long terme.

Dose habituelle :

Posologie

- La posologie de TOUJEO doit être adaptée à votre cas et établie selon les recommandations de votre professionnel de la santé, en fonction de vos besoins. Votre fournisseur de soins de santé doit vous dire combien de TOUJEO utiliser et quand l'utiliser.
- Utilisez TOUJEO exactement comme votre fournisseur de soins de santé vous indique de le faire.
- TOUJEO doit être utilisé 1 fois par jour et à la même heure chaque jour.
- **Ne** modifiez **pas** la quantité de TOUJEO que vous utilisez à moins que votre fournisseur de soins de santé ne vous dise de le faire.
- **Il peut être nécessaire de modifier votre dose de TOUJEO à cause** d'un changement du niveau d'activité ou d'exercice physique, d'un gain ou d'une perte de poids, d'une augmentation du stress, d'une maladie, d'un changement de régime alimentaire ou d'autres médicaments que vous prenez.
- **Vérifiez votre taux de sucre sanguin.** Demandez à votre fournisseur de soins de santé quel devrait être votre taux de sucre sanguin et quand vous devriez le contrôler.

Surdosage :
L'injection **d'une dose trop élevée de TOUJEO** peut entraîner une baisse excessive du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémie). Vérifiez fréquemment le taux de sucre dans votre sang. **Si votre taux de sucre sanguin devient trop bas, prenez des mesures pour l'augmenter tout de suite. Consultez la section « Que faire si vous subissez une hypoglycémie? » ci-dessous.**

Si vous pensez que vous avez pris trop de TOUJEO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

L'oubli d'une dose de TOUJEO ou **l'administration d'une quantité insuffisante d'insuline** peut entraîner une augmentation excessive de votre glycémie (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment le taux de sucre dans votre sang. Pour des renseignements sur le traitement de l'hyperglycémie, consultez la section « Que faire si vous subissez une hyperglycémie? » ci-dessous.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TOUJEO?

Voici une liste non exhaustive des effets secondaires que vous pourriez éprouver lors de la prise de TOUJEO. Si vous éprouvez des effets indésirables non mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

On peut observer les effets secondaires suivants en prenant TOUJEO :

- Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
  - hypoglycémie (voir aussi la section Hypoglycémie ci-dessous)
- Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
  - hyperglycémie (voir aussi la section Hyperglycémie ci-dessous);
  - changements de la peau et réactions cutanées au site d'injection (voir aussi la section Réactions au site d'injection ci-dessous);
  - réactions allergiques (voir aussi la section Réactions allergiques ci-dessous);
  - enflure des mollets et des chevilles (à cause de l'accumulation d'eau dans le corps);
  - changements de la vision;

Des gains de poids se sont produits avec certaines insulinothérapies, y compris avec TOUJEO.

Hypoglycémie (glycémie basse)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des événements indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent apparaître dans les cas suivants :

- si vous avez des affections concomitantes (maladie, stress ou troubles émotionnels);
- si vous vous injectez par erreur une dose plus élevée d'insuline;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection et/ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si votre apport alimentaire est insuffisant ou si vous avez sauté un repas;

- si vous faites plus d'exercice que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), de nouveaux produits naturels, de nouvelles vitamines ou des drogues illicites.

Les symptômes d'une hypoglycémie légère ou modérée peuvent se manifester subitement et peuvent comprendre :

- un comportement anormal (anxiété, irritabilité, agitation, difficultés à se concentrer, modifications de la personnalité, modifications de l'humeur, confusion ou nervosité);
- de la fatigue;
- des fourmillements aux mains, aux pieds, aux lèvres ou à la langue;
- des tremblements;
- une démarche instable;
- des vertiges, des étourdissements ou une somnolence;
- des maux de tête;
- une vision floue;
- des troubles de l'élocution;
- des palpitations (accélération du rythme cardiaque);
- des sueurs froides;
- une pâleur;
- des cauchemars ou des troubles du sommeil;
- des nausées;
- une sensation de faim.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être corrigée en consommant des aliments ou des liquides qui contiennent du sucre. Vous devriez toujours avoir sur vous une source de sucre rapidement assimilable, comme des bonbons, du jus ou des comprimés de glucose clairement étiquetés à cette fin pour les secours. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître la quantité appropriée de glucides à prendre.

Les signes d'une hypoglycémie grave comprennent notamment :

- une désorientation;
- des convulsions;
- une perte de conscience, coma;
- des crises d'épilepsie.

Les hypoglycémies graves peuvent nécessiter l'intervention d'une autre personne. Les personnes inconscientes ou incapables de prendre du sucre par voie orale devront recevoir une injection de glucagon ou être traitées au moyen d'une perfusion intraveineuse de glucose administrée par du personnel médical. Des réactions graves, voire mortelles, peuvent survenir faute d'intervention médicale immédiate.

Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents, moins prononcés ou même absents chez les patients dont la glycémie s'est nettement améliorée, chez les patients âgés, chez les patients souffrant d'une neuropathie diabétique ou d'un diabète de longue date ou chez les patients prenant aussi certains autres médicaments. De telles situations peuvent provoquer une hypoglycémie grave (et même une perte de conscience) avant l'apparition de symptômes chez un patient.

Certaines personnes ne peuvent reconnaître les signes annonciateurs d'une chute excessive de leur glycémie. Souvent, le premier signe en est une confusion ou une perte de conscience. Les programmes éducatifs et comportementaux, y compris les formations de sensibilisation sur la glycémie, peuvent aider à améliorer votre capacité à détecter l'hypoglycémie et à réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie grave.

Si vous êtes incapable de reconnaître les premiers symptômes d'hypoglycémie, vous risquez de ne pas pouvoir prendre les mesures nécessaires pour éviter une hypoglycémie plus grave. Soyez vigilant(e) face aux différents types de symptômes indicateurs d'une hypoglycémie. Les patients qui sont victimes d'une hypoglycémie sans signes avant-coureurs doivent surveiller leur glycémie plus souvent, surtout avant de s'engager dans des activités comme la conduite automobile ou l'utilisation d'appareils mécaniques. Si votre glycémie est inférieure à votre glycémie à jeun normale, vous devriez envisager de consommer des aliments ou des boissons qui contiennent du sucre pour corriger l'hypoglycémie.

Certaines personnes peuvent développer une hypoglycémie pendant la nuit – c'est ce qu'on appelle une hypoglycémie nocturne. Il s'agit d'un événement assez commun qui dure plus de 4 heures. Comme la personne est habituellement endormie quand cela se produit, l'hypoglycémie nocturne peut passer inaperçue, ce qui entraîne un risque accru d'hypoglycémie grave par rapport à la journée. Pour aider à réduire votre risque d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, votre médecin peut vous demander de surveiller régulièrement votre glycémie pendant la nuit.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie, si vous avez de la difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs ou si votre diabète s'aggrave, vous devriez consulter votre professionnel de la santé afin de discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre régime alimentaire et/ou à votre programme d'exercice pour vous aider à prévenir ces épisodes.

Que faire si vous subissez une hypoglycémie?

- Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement de 10 à 20 grammes de sucre – comme du glucose, des cubes de sucre ou une boisson sucrée. Ne prenez pas de boissons ou d'aliments qui contiennent des édulcorants artificiels (comme des boissons-diètes). Ils ne permettent pas de traiter l'hypoglycémie.
- Mangez un aliment (comme du pain ou des pâtes) qui aura pour effet d'élever votre taux de sucre sanguin pendant plus longtemps. Demandez à votre médecin ou à votre infirmière si vous avez des doutes sur les aliments qu'il convient de manger. Étant donné que TOUJEO

est une insuline à longue durée d'action, la récupération à la suite d'une hypoglycémie peut être plus longue.

- Communiquez immédiatement avec un médecin si vous n'êtes pas capable de maîtriser l'hypoglycémie ou si elle revient.

  Obtenez de l'aide médicale d'urgence si vous souffrez de difficulté à respirer, d'essoufflement, de battements de cœur rapides, d'une enflure du visage, de la langue ou de la gorge, de sudation, de somnolence extrême, d'étourdissements ou de confusion.

  Ce que les autres gens devraient faire si vous avez un épisode d'hypoglycémie
  Dites à vos proches, à vos amis et à vos collègues proches d'obtenir immédiatement de l'aide médicale si vous n'êtes pas capable d'avaler ou si vous perdez connaissance.

  Vous devriez mesurer votre taux de sucre sanguin tout de suite après avoir pris du glucose afin de vérifier si vous souffrez vraiment d'hypoglycémie.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (quantité excessive de glucose dans le sang) peut se produire si votre corps ne reçoit pas une quantité suffisante d'insuline.

L'hyperglycémie peut survenir dans les cas suivants :

- si vous êtes malade, si vous êtes stressé(e) ou si vous éprouvez des troubles émotionnels;
- si vous n'avez pas pris votre dose d'insuline ou si vous avez pris une dose d'insuline inférieure à celle recommandée par votre professionnel de la santé;
- si vous avez mal utilisé le dispositif d'injection et/ou si celui-ci ne fonctionne pas correctement;
- si vous avez mangé plus que d'habitude;
- si vous utilisez une nouvelle sorte d'insuline ou suivez un nouvel horaire d'administration;
- si vous prenez de nouveaux médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), de nouveaux produits naturels, de nouvelles vitamines ou des drogues illicites.

Voici les symptômes d'une hyperglycémie :

- confusion ou somnolence;
- grande soif;
- diminution de l'appétit, nausées ou vomissements;
- accélération du rythme cardiaque;
- envie fréquente d'uriner ou déshydratation (quantité insuffisante de liquide dans l'organisme);
- vision floue;
- peau sèche et rouge;
- haleine dont l'odeur rappelle l'acétone.

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. Elle peut **dégénérer, si la glycémie continue d'augmenter, en acidocétose diabétique et causer une perte de conscience et la mort.**

Que faire si vous subissez une hyperglycémie?

- Mesurez votre taux de sucre sanguin et la concentration de cétones dans l'urine dès que vous remarquez l'un des signes indiqués ci-dessus.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une hyperglycémie grave ou une acidocétose.

Acidocétose diabétique

Les premiers symptômes de l'acidocétose diabétique se manifestent habituellement en quelques heures ou quelques jours. Lors d'une acidocétose, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone.

Voici les symptômes d'une acidocétose diabétique :

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration bruyante;
- pouls rapide.

Une hyperglycémie prolongée ou une acidocétose diabétique peut entraîner les problèmes suivants :

- nausées;
- vomissements;
- déshydratation;
- perte de conscience;
- décès.

L'hyperglycémie grave ou continue ou l'acidocétose diabétique exigent une évaluation et un traitement rapides par votre professionnel de la santé. TOUJEO ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique et les personnes qui vous soignent devraient être informées que vous prenez une insuline à action prolongée et connaître votre schéma posologique.

Réactions allergiques

Un patient peut être allergique à un produit à base d'insuline, **y compris à TOUJEO**. Les allergies graves à l'insuline peuvent être mortelles. Si vous **avez des signes ou des symptômes de réactions allergiques graves,** obtenez immédiatement de l'assistance médicale.

Les signes d'allergie **grave** comprennent :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sudation;
- chute de la tension artérielle.

Réactions au site d'injection

L'injection d'insuline, **y compris de TOUJEO**, peut causer les réactions cutanées suivantes au point d'injection :

- petite dépression de la peau (lipoatrophie);
- épaississement de la peau (lipohypertrophie);
- rougeur, douleur, enflure, démangeaisons, urticaire ou inflammation au site d'injection.

Vous pouvez réduire le risque d'éprouver une réaction au point d'injection en changeant de site chaque fois que vous vous faites une injection. Consultez votre professionnel de la santé en cas de réaction locale au point d'injection.

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas ici ou qui devient assez gênant pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)			
Hypoglycémie grave			✓
RARES (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)			
Réactions allergiques			✓
Hyperglycémie		✓	
Changements de la vision		✓	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Avant la première utilisation

- Gardez les nouveaux stylos injecteurs TOUJEO DoubleSTAR au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas congeler. Si un stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR est exposé au gel ou à une chaleur excessive, jetez-le immédiatement.

Après la première utilisation

- Gardez votre stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR ouvert à la température ambiante (15 à 30 °C), en dessous de 30 °C.
- Ne remettez jamais votre stylo au réfrigérateur.
- Ne rangez jamais votre stylo si l'aiguille y est fixée.
- Rangez votre stylo injecteur avec le capuchon en place.
- Votre stylo injecteur peut être conservé pendant jusqu'à 42 jours (6 semaines), à l'abri de la chaleur et de la lumière, tant que la température ne dépasse pas 30 °C. Si le stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR est exposé à une chaleur excessive ou s'il contient encore de l'insuline après 42 jours, jetez-le.

Les stylos injecteurs TOUJEO DoubleSTAR qui ont été ouverts ne doivent pas être gardés au congélateur ni exposés au gel. Si un stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR est exposé au gel, jetez-le.

N'utilisez pas un stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est dépassée ou si la solution qu'il contient est trouble ou présente des particules.

Comme vous devez le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, gardez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur TOUJEO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les informations concernant le médicament à l'intention du patient, sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html); le site Web de sanofi-aventis Canada Inc. (www.sanofi.ca), ou en composant le 1-888-852-6887.

Vous pouvez aussi obtenir ce document imprimé en gros caractères en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au : 1-888-852-6887.

La taille des gros caractères peut être davantage agrandie en cas de besoin.

sanofi-aventis Canada Inc.
Toronto, Ontario
M2R 3T4

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 12 mai 2020

Mode d'emploi : TOUJEO® DOUBLESTAR®

Ce stylo est recommandé chez les patients ayant besoin de 20 unités ou plus par jour.

À lire en premier

Ne partagez pas votre stylo TOUJEO DoubleSTAR avec une autre personne, même si l'aiguille a été changée. Vous pourriez lui transmettre ou elle pourrait vous transmettre une infection grave.

TOUJEO contient 300 unités/mL d'insuline glargine.

- **Ne réutilisez jamais les aiguilles.** Si vous le faites, vous risqueriez de ne pas prendre la dose nécessaire (sous-dosage) ou d'en prendre trop (surdosage) car l'aiguille pourrait se bloquer.
- **N'utilisez jamais une seringue pour retirer de l'insuline de votre stylo injecteur.** Si vous le faites, vous vous administrerez trop d'insuline. La graduation sur la plupart des seringues convient à l'insuline non concentrée seulement.
- Le sélecteur de dose de votre stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR monte de **2 unités** à la fois.

Les personnes aveugles ou qui ont des troubles de la vision ne devraient pas utiliser le stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR sans obtenir l'aide d'une personne formée pour utiliser le stylo injecteur TOUJEO DoubleSTAR.

Renseignements importants

N'utilisez **jamais** votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.

- Effectuez toujours un test de sécurité (voir **étape 3**).
- Emportez toujours un stylo et des aiguilles de rechange en cas de perte ou s'ils cessaient de fonctionner.

Apprenez à faire une injection

Avant d'utiliser votre stylo injecteur, discutez de la manière de faire l'injection avec votre fournisseur de soins de santé.

- Lisez toutes les instructions avant d'utiliser votre stylo. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

Besoin d'aide?

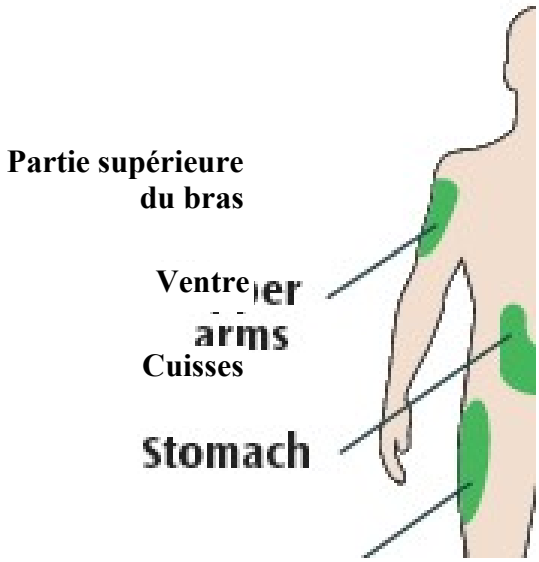
Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre stylo ou sur votre diabète, adressez-vous à votre fournisseur de soins de santé ou appelez sanofi-aventis Canada Inc. au 1-888-852-6887.

Matériel supplémentaire dont vous aurez besoin :

- une nouvelle aiguille stérile (voir **étape 2**);
- un tampon imbibé d'alcool;
- un contenant imperforable pour les aiguilles et les stylos utilisés (voir **Comment jeter votre stylo**).

Sites d'injection

- Injectez votre insuline exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.
- Injectez votre insuline sous la peau (par voie sous-cutanée) de la partie supérieure de vos cuisses, de la partie supérieure de vos bras ou de votre ventre (abdomen).
- Changez votre site d'injection (faites une rotation) dans la zone que vous choisissez pour chaque dose.
- **Ne** faites **pas** d'injection là où la peau est sensible, meurtrie, squameuse ou indurée ni dans des cicatrices ou sur une peau endommagée.



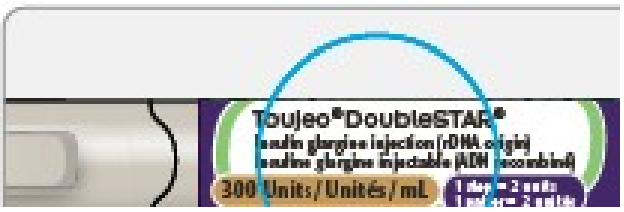
<u>Familiarisez-vous avec votre stylo</u>

* Vous ne verrez pas le piston avant de vous être administré quelques doses.

<u>Étape 1 : Vérifiez votre stylo</u>
Sortez un nouveau stylo du réfrigérateur, **une** heure au moins avant d'effectuer votre injection. L'insuline froide est plus douloureuse à injecter.

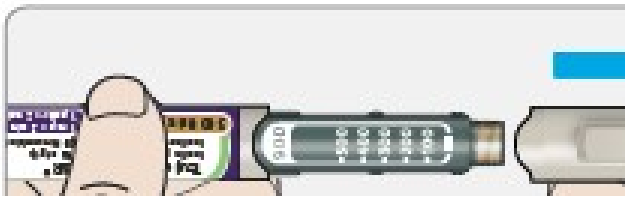
1.A Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo.

- **Assurez-vous que vous avez la bonne insuline.**



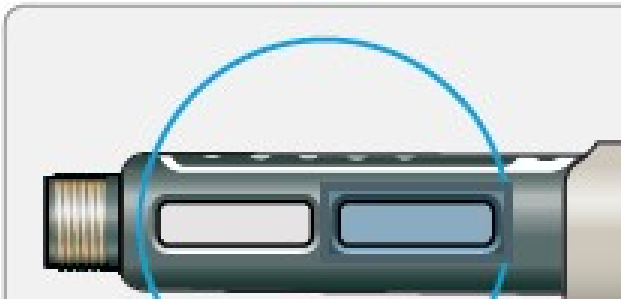
- **N'**utilisez **jamais** votre stylo après la date de péremption.

1.B Retirez le capuchon du stylo.

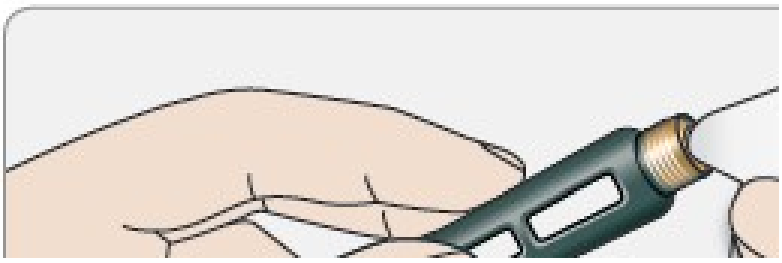


1.C Vérifiez que l'insuline est transparente.

- **N'**utilisez **pas** le stylo injecteur si l'insuline a un aspect trouble, si elle est colorée ou si elle contient des particules.



1.D Passez un tampon imbibé d'alcool sur le joint d'étanchéité en caoutchouc.



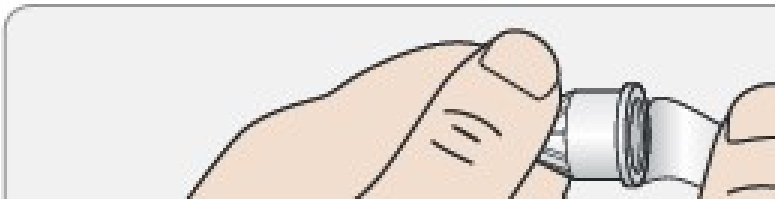
Si vous avez d'autres stylos injecteurs

- Il est particulièrement important de vérifier que vous avez le bon médicament lorsque vous avez plusieurs stylos injecteurs.

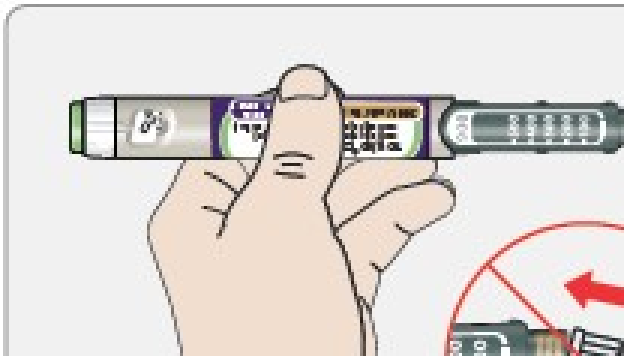
<u>Étape 2 : Fixez une aiguille neuve</u>

- **Ne** réutilisez **pas** les aiguilles. Utilisez toujours une aiguille neuve et stérile pour chaque injection. Cela aide à empêcher les risques de blocage des aiguilles, de contamination et d'infection.
- Utilisez toujours des aiguilles* de BD (comme BD Ultra-Fine®), d'Ypsomed (comme Clickfine®) ou d'Owen Mumford (comme Unifine® Pentips®) qui ne mesurent pas plus de 8 mm.

2.A Prenez une aiguille neuve et décollez le sceau protecteur.

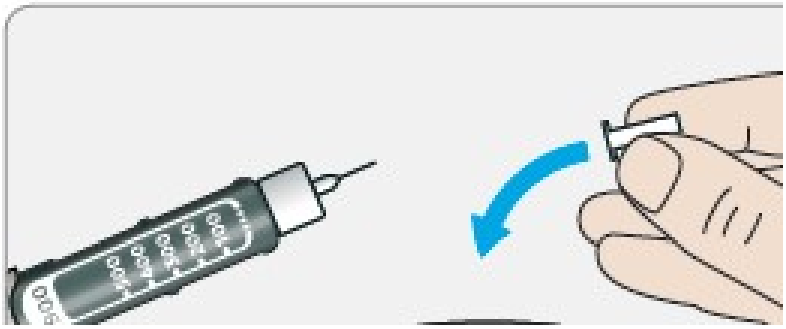


2.B Maintenez l'aiguille droite et vissez-la bien sur le stylo. Ne serrez pas trop.



2.C Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le pour plus tard.

2.D Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



Manipulation des aiguilles

- Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille. En cas de piqûre accidentelle, vous pourriez transmettre ou contracter une infection grave.

<u>Étape 3 : Réalisez un test de sécurité</u>

Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection, afin de :

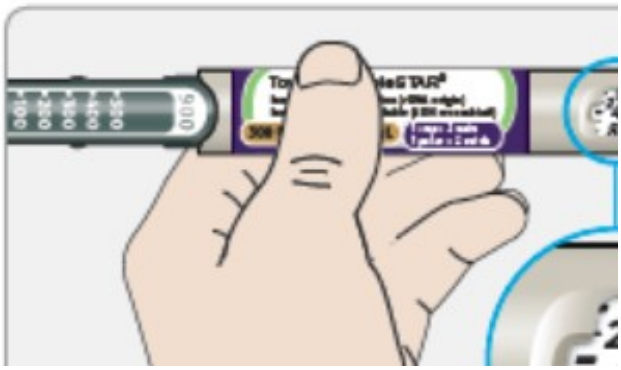
- vérifier que votre stylo et l'aiguille fonctionnent correctement;
- vous assurer que vous avez la bonne dose d'insuline.

Si le stylo est neuf, vous devez réaliser un test de sécurité avant de l'utiliser pour la première fois, jusqu'à ce que vous voyiez de l'insuline sortir à la pointe de l'aiguille.

Si vous voyez de l'insuline sortir à la pointe de l'aiguille, le stylo est prêt à être utilisé.

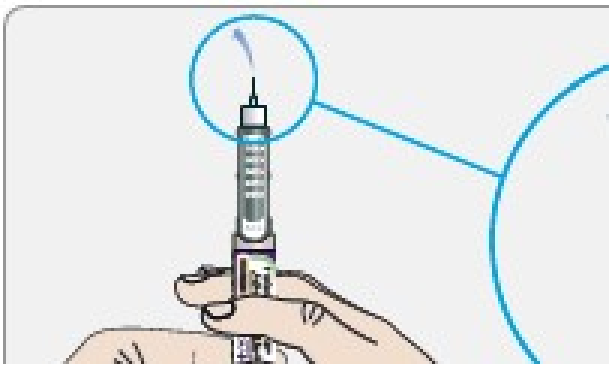
Si vous ne voyez pas d'insuline sortir à la pointe de l'aiguille avant de prendre votre dose, vous pourriez ne pas recevoir suffisamment d'insuline ou même ne pas en recevoir du tout, ce qui pourrait causer une augmentation de votre glycémie.

3.A Sélectionnez quatre (4) unités en tournant le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose se situe à 4.



3.B Enfoncez complètement le bouton d'injection.

- Dès que des gouttes d'insuline sortent à la pointe de l'aiguille, cela signifie que votre stylo fonctionne correctement.



S'il n'y a aucune trace d'insuline :

- Vous pourriez devoir répéter cette étape jusqu'à **six** fois avant de voir de l'insuline.
- Si aucune goutte d'insuline ne s'écoule après la sixième tentative, cela pourrait indiquer que l'aiguille est bloquée. Dans ce cas :
  - changez d'aiguille (voir **étape 6** et **étape 2**),
  - puis refaites le test de sécurité (**étape 3**).
- **N'**utilisez **pas** votre stylo s'il n'y a toujours pas d'insuline qui s'écoule de la pointe de l'aiguille. Utilisez un nouveau stylo.
- **N'**utilisez **jamais** une seringue pour retirer de l'insuline de votre stylo.

Si vous apercevez des bulles d'air

- Vous pourriez apercevoir des bulles d'air dans l'insuline. C'est un phénomène normal qui ne vous causera aucun mal.

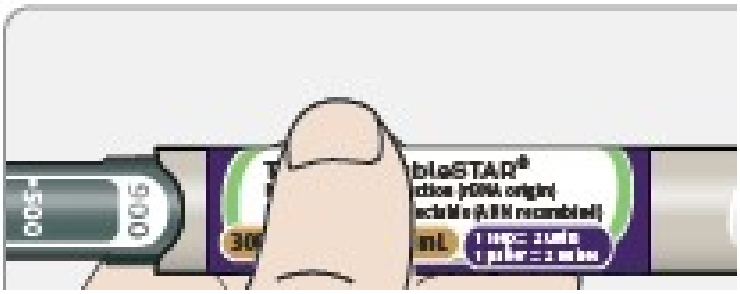
<u>Étape 4 : Sélectionnez la dose</u>

- **Ne** sélectionnez **pas** de dose et n'enfoncez pas le bouton d'injection si l'aiguille n'est pas fixée au stylo. Cela pourrait endommager votre stylo.
- TOUJEO DoubleSTAR est conçu pour fournir le nombre d'unités d'insuline que votre fournisseur de soins de santé vous a prescrit. Vous **n'avez pas besoin de calculer la dose**.
- Le sélecteur de dose de votre stylo TOUJEO DoubleSTAR monte de 2 unités à la fois; le nombre d'unités administrées ne peut donc qu'être pair. Ce stylo est recommandé chez les patients ayant besoin de 20 unités ou plus par jour.

4.A Vérifiez que l'aiguille est fixée et que le sélecteur de dose est réglé sur « 0 ».

4.B Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose indique la dose voulue.

- Fixez la dose en tournant le sélecteur de dose jusqu'à la ligne voulue dans la fenêtre indicatrice de dose. Chaque ligne correspond à deux unités.
- Le sélecteur de dose clique lorsque vous le tournez.
- Vérifiez toujours le chiffre figurant dans la fenêtre indicatrice de dose pour vous assurer que vous avez réglé la bonne dose.
- **Ne** réglez **pas** votre dose en comptant les clics. Vous pourriez ainsi régler la mauvaise dose et recevoir trop d'insuline ou pas assez d'insuline.
- Si vous avez dépassé votre dose, vous pouvez revenir en arrière.
- S'il ne reste pas suffisamment d'unités dans le stylo pour votre dose, le sélecteur de dose s'arrêtera sur le chiffre correspondant au nombre d'unités restantes.
- Si vous ne pouvez pas sélectionner votre dose prescrite en entier, divisez-la en **deux** injections ou utilisez un nouveau stylo. Si vous utilisez un nouveau stylo, vous devez réaliser un test de sécurité (voir **étape 3**).



Comment lire la fenêtre indicatrice de la dose
Le sélecteur de dose monte de 2 unités à la fois.
Chaque ligne dans la fenêtre indicatrice de la dose est un nombre pair.

60 unités sélectionnées | **58 unités sélectionnées**

Unités d'insuline dans votre stylo

- Votre stylo contient **900** unités d'insuline en tout. Vous pouvez régler les doses de **2** à **160** unités par palier de 2 unités. Chaque stylo contient plus d'une dose.
- Vous pouvez savoir approximativement combien il reste d'unités d'insuline en regardant où le piston se trouve sur l'échelle.

<u>Étape 5 : Injectez la dose voulue</u>

Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, **ne** forcez **pas**, car cela risquerait de briser votre stylo. Consultez la section ci-dessous pour obtenir de l'aide.

5.A Choisissez un site d'injection, comme indiqué dans l'image ci-dessus.

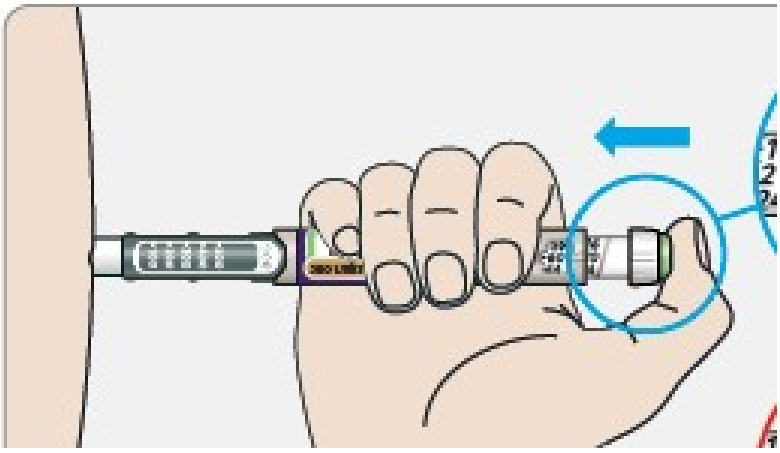
- Le site d'injection que vous choisissez doit être propre et sec.
- Si votre peau est sale, nettoyez-la en suivant les directives de votre fournisseur de soins de santé.

5.B Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre fournisseur de soins de santé.

- **Ne** touchez **pas** encore le bouton d'injection.

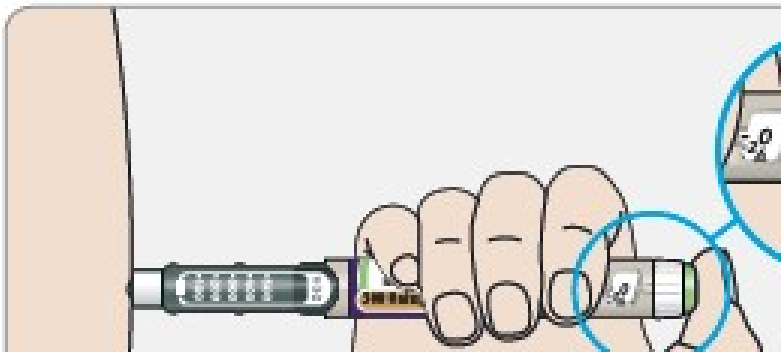
5.C Placez d'abord votre pouce sur le bouton d'injection. Ensuite, enfoncez-le complètement et maintenez en place.

- **N'**appuyez **pas** de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.



5.D Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à cinq.

- Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète.



5.E Après avoir appuyé sur le bouton d'injection et compté lentement jusqu'à cinq, relâchez le bouton. Puis retirez l'aiguille de votre peau.

Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton :

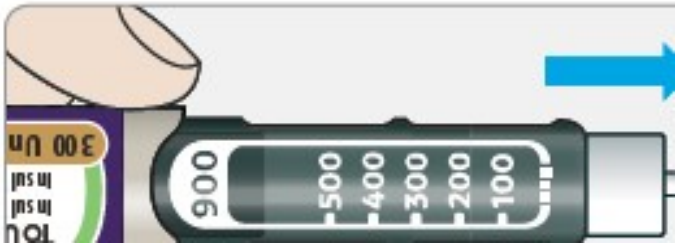
- Changez d'aiguille (voir **étape 6** et **étape 2**), puis refaites le test de sécurité (**étape 3**).
- Si vous avez encore de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, prenez un nouveau stylo.
- **N'**utilisez **jamais** de seringue pour retirer l'insuline de votre stylo.

Étape 6 : Retirez l'aiguille

- ✓ Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille ou une infection croisée.
- **Ne** remettez **jamais** le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

6.A Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur. Puis enfoncez-la bien.

- L'aiguille peut perforer le capuchon s'il a été mis de biais.



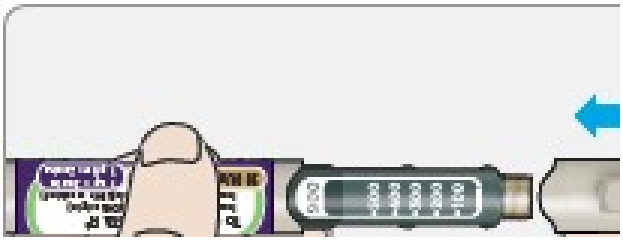
6.B Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et pressez dessus. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.

- Si l'aiguille ne sort pas la première fois, essayez de nouveau.

6.C Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable (voir **« Comment jeter votre stylo »** à la fin du présent mode d'emploi).

6.D Remettez le capuchon en place.

- **Ne** remettez **pas** le stylo au réfrigérateur.



À utiliser avant le

- Utilisez votre stylo pendant **42 jours** au maximum après la première utilisation.

<u>Comment entreposer votre stylo</u>

Avant la première utilisation

- Conservez les nouveaux stylos au réfrigérateur à une température de **2 °C à 8 °C**.
- **Ne pas** congeler.

Après la première utilisation

- Gardez votre stylo à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et au-dessous de 30 °C.
- **Ne** remettez **jamais** votre stylo au réfrigérateur.
- **Ne** rangez **jamais** votre stylo si l'aiguille y est fixée.
- Rangez votre stylo avec le capuchon dessus.
- Gardez les stylos et les aiguilles TOUJEO DoubleSTAR hors de la portée des enfants.

<u>Comment prendre soin de votre stylo</u>

Manipulez votre stylo soigneusement

- **Ne** laissez **pas** tomber votre stylo et ne le cognez pas sur une surface dure.
- Si vous croyez que votre stylo est endommagé, **n'**essayez **pas** de le réparer; utilisez-en un nouveau.

Protégez votre stylo contre la poussière et la saleté.

- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo à l'aide d'un chiffon humide (eau seulement). **Ne** trempez **pas** votre stylo, ne le lavez pas et ne le lubrifiez pas, car cela pourrait l'endommager.

Comment jeter votre stylo

- Retirez l'aiguille avant de jeter votre stylo.
- Jetez votre stylo dans un contenant imperforable.
- Jetez le contenant utilisé selon la réglementation locale.

Date de révision : 12 mai 2020

Distribué par :
sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto ON,
M2R 3T4