

TOUJEO®: (INSULINA GLARGINA 300 U/ML, SOLUCIÓN INYECTABLE): **EVITAR ERRORES DE DOSIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Se adjuntan materiales informativos de prevención de riesgos de insulina glargina 300 U/ml (Toujeo®), autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cuyo fin es proporcionar información para ayudar a evitar posibles errores de medicación asociados a este tratamiento, remitidos por el laboratorio titular a este Consejo General.

Las recomendaciones realizadas a los profesionales sanitarios para la prevención de estos errores de medicación asociados a este tratamiento son las siguientes:

- Toujeo® y otras insulinas glarginas 100 U/ml, no se pueden intercambiar sin llevar a cabo un ajuste previo de la dosis. Dicho ajuste de dosis deberá hacerlo un médico.
- Si se les prescribe a los pacientes un cambio de su insulina a Toujeo®, deberán realizar una estrecha monitorización de sus niveles de glucosa, durante las primeras semanas de esta transición.

Oviedo, 2 de febrero de 2021



Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL, solución inyectable): información importante para EVITAR ERRORES DE DOSIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

Febrero 2021

Estimado profesional sanitario,

Le hacemos llegar esta carta con el objetivo de proporcionarle información que le ayude a evitar posibles errores de dosificación asociados al uso de Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL), medicamento indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años.

RESUMEN

- Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL) está disponible en dos presentaciones diferentes:
 - Toujeo® SoloStar®: 1,5 mL de bolígrafo precargado/450 U.
 - Toujeo® DoubleStar®: 3 mL de bolígrafo precargado/900 U.
- El incremento de la dosis en Toujeo® SoloStar® es de 1 U y el incremento de la dosis en Toujeo® DoubleStar® es de 2 U.
- Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL) e insulina glargina 100 U/mL no son bioequivalentes y por tanto no son intercambiables sin realizar un ajuste previo de dosis.
- Puede ser necesario ajustar la dosis cuando se cambia de Toujeo® a una insulina de diferente concentración o viceversa.

Junto a esta carta se le proporcionará el siguiente material sobre prevención de riesgos:

- **Guía para profesionales sanitarios**, cuyo objetivo es informar sobre los posibles errores de medicación asociados a este tratamiento.
- **Guía para pacientes**. Usted deberá proporcionar este documento a todos sus pacientes en tratamiento con Toujeo® y explicarles los distintos aspectos de este.

También se le proporcionará la Ficha Técnica de Toujeo®.

Los documentos anteriormente mencionados los encontrará en la página web del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=100133034>).

Además, si tiene alguna pregunta sobre el contenido de esta carta o del material informativo adjunto, o si necesita copias adicionales de dicho material, por favor contacte con el Departamento de Farmacovigilancia de Sanofi (es-farmacovigilancia@sanofi.com) o visite el siguiente sitio web <https://www.vigimed.es/>

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Se recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de errores de medicación o reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Por favor consulte la Ficha Técnica adjunta para Toujeo®.

Para más información, por favor llame a Sanofi al 93 485 9649

Atentamente,

Xavier Marfà

TOUJEO® (INSULINA GLARGINA 300 U/ML)

Toujeo® 300 u/ml SoloStar®, solución inyectable en una pluma precargada
Toujeo® 300 u/ml DoubleStar®, solución inyectable en una pluma precargada

GUÍA PARA PACIENTES Y/O CUIDADORES

- Este documento tiene como objetivo proporcionarle información que puede ayudarle en su tratamiento con Toujeo®.
- Es importante que lea el prospecto de Toujeo®, donde vienen detalladas las instrucciones de uso de esta pluma de insulina. Al prescribirle este medicamento, su profesional sanitario deberá enseñarle cómo utilizarla.
- Insulina glargina existe en el mercado con dos presentaciones distintas: Toujeo® (Insulina glargina 300U/mL) e insulina glargina 100U/mL, que no se pueden intercambiar. Es fundamental que sepa con certeza cuál es la que le ha recetado su médico para así no cometer errores durante su tratamiento.
- Empiece la administración de esta insulina con la dosis en unidades que viene escrita en su receta médica.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Enero 2021

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

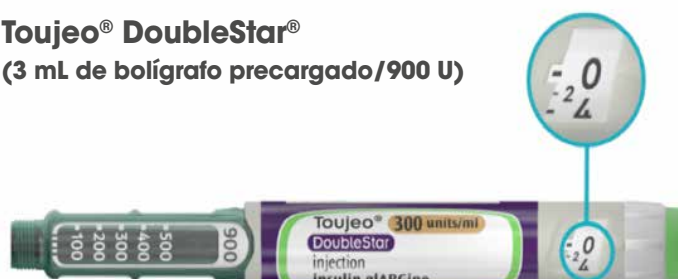
Información importante

- Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL) e insulina glargina 100 U/mL no producen el mismo efecto en el control de sus niveles de glucosa. Es decir, no tienen la misma eficacia terapéutica puesto que **no son bioequivalentes. Por lo tanto, las plumas de estas insulinas no se puede intercambiar indistintamente sin que su médico le haga un ajuste en la dosis.**
- El cambio de un tratamiento de una insulina a otra distinta, sólo debe hacerse por prescripción de su médico y siempre se debe seguir la nueva dosis que le haya indicado.
- Usted deberá realizar un control estrecho de su glucosa en sangre durante dicho cambio y las primeras semanas tras este.
- Insulina glargina 300 U/mL está disponible en dos presentaciones diferentes:**

Toujeo® SoloStar®
(1.5 mL de bolígrafo precargado/450 U)



Toujeo® DoubleStar®
(3 mL de bolígrafo precargado/900 U)



El incremento de la dosis en Toujeo® SoloStar® es de 1 U.

El incremento de la dosis en Toujeo® DoubleStar® es de 2 U.

La dosis administrada es la que se muestra en la ventana de la dosis.

Por favor, si tiene alguna duda o necesita más información, consulte a su profesional sanitario.

Comunicación de sospechas de efectos adversos

Si experimenta algún tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es

También puede notificar estas sospechas de efectos adversos a Sanofi por teléfono en el 934859649 o por correo electrónico es-farmacovigilancia@sanofi.com

TOUJEO® (INSULINA GLARGINA 300 U/ML)

Toujeo® 300 U/mL SoloStar®, solución inyectable en pluma precargada
Toujeo® 300 U/mL DoubleStar®, solución inyectable en pluma precargada

GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

- Este documento se distribuye para informar a los profesionales sanitarios sobre los posibles errores de medicación asociados a este tratamiento. Por favor, consulte la ficha técnica del producto antes de prescribir y dispensar una pluma de Toujeo®.
- Por favor, proporcione a sus pacientes la Guía del Paciente antes de prescribir o dispensar Toujeo® por primera vez o cuando cambie a una nueva pluma. Debe recomendarles que la lean junto con el prospecto de Toujeo® (disponible en el envase de la pluma que le han prescrito). Asimismo, se deberá asegurar que los pacientes, o sus cuidadores, estén adecuadamente informados sobre cómo utilizar Toujeo® y las peculiaridades de este tratamiento, con la finalidad de reducir los riesgos de errores de medicación.
- Recomiende a sus pacientes llevar la guía cuando vayan a la farmacia tras la primera prescripción de Toujeo®.
- Es muy importante que explique a sus pacientes:
 - Toujeo® y otras insulinas glarginas 100u/mL, no se pueden intercambiar sin llevar a cabo un ajuste previo de la dosis. Dicho ajuste de dosis deberá hacerlo un médico.
 - Si se les prescribe un cambio de su insulina a Toujeo®, deberán realizar una estrecha monitorización de sus niveles de glucosa, durante las primeras semanas de esta transición.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Enero 2021

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Información importante sobre los ajustes durante las primeras semanas posteriores a la prescripción de Toujeo®

- Insulina glargina 100 U/mL y Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL) no son bioequivalentes y por lo tanto no son intercambiables sin un ajuste de la dosis. Es muy importante que le haga entender esto a sus pacientes y/o a sus cuidadores.
- Seguramente sea necesario ajustar la dosis en las situaciones en las que se cambie de Toujeo® a una insulina de diferente concentración, o viceversa.
- El régimen de dosificación de Toujeo® (dosis y hora de administración) debe ser ajustado de acuerdo a la respuesta individual al tratamiento. Después de la titulación, se necesita en promedio una dosis de insulina basal entre el 10 y el 18% más alta para alcanzar los rangos objetivo de niveles de glucosa en plasma cuando se usa la formulación Toujeo® 300 U/mL en comparación con la formulación de 100 U/mL.
- **Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL) está disponible en dos presentaciones diferentes:**

Toujeo® SoloStar®

(1.5 mL de bolígrafo precargado/450 U)



Toujeo® DoubleStar®

(3 mL de bolígrafo precargado/900 U)



El incremento de la dosis en Toujeo® SoloStar® es de 1 U.

El incremento de la dosis en Toujeo® DoubleStar® es de 2 U.

La dosis administrada es la que se muestra en la ventana de la dosis.

Cambio de otras insulinas a Toujeo®

- Al cambiar de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a un régimen con Toujeo®, puede ser necesario un cambio de la dosis de la insulina y un ajuste del tratamiento antihiper glucemiante concomitante. Se recomienda una estrecha monitorización metabólica durante el cambio y en las primeras semanas después de este.
- **El cambio de otras insulinas administradas una vez al día, a Toujeo®,** administrado también una vez al día, puede realizarse unidad en unidad en base a la dosis previa.
- **Para el cambio de otras insulinas administradas dos veces al día, a Toujeo® una vez al día,** la dosis inicial recomendada de Toujeo® es el 80% de la dosis diaria total de la insulina que se está discontinuando.
- Es necesario que los pacientes realicen un control exhaustivo de la glucosa en sangre durante el cambio de insulinas, y durante las primeras semanas posteriores a este.

Cambio de Toujeo® a otras insulinas

- El cambio de Toujeo® (insulina glargina 300 U/mL) a insulina glargina 100 U/mL produce un aumento del riesgo de acontecimientos hipoglucémicos, principalmente durante la primera semana después de este.
- Para reducir el riesgo de hipoglucemia en los pacientes a los que se cambia su régimen de insulina de Toujeo® una vez al día a un régimen de insulina glargina 100 U/mL una vez al día, se deberá ajustar la dosis y reducirla en un 20%.

Para obtener información más detallada sobre este medicamento, consulte la ficha técnica de Toujeo® disponible en CIMA (<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=100133034>).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Se recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de errores de medicación o reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, puede notificar a Sanofi, por teléfono en el 934859649 o por correo electrónico es-farmacovigilancia@sanofi.com

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toujeo 300 unidades/ml SoloStar, solución inyectable en pluma precargada
Toujeo 300 unidades/ml DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 300 unidades de insulina glargina* (equivalente a 10,91 mg).

Pluma SoloStar

Cada pluma contiene 1,5 ml de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades.

Pluma DoubleStar

Cada pluma contiene 3 ml de solución inyectable, equivalentes a 900 unidades.

* La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Toujeo es una insulina basal para administrar una vez al día, a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La pauta posológica (dosis y horario) de Toujeo se debe ajustar en función de la respuesta individual.

En diabetes mellitus tipo 1, Toujeo se debe combinar con insulinas de acción corta / rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Toujeo también se puede administrar junto con otros medicamentos antihiper glucemiantes.

La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Toujeo y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1).

Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración

Cuando sea necesario, los pacientes pueden usar Toujeo hasta 3 horas antes o después de su hora de administración habitual (ver sección 5.1).

En caso de omisión de una dosis, se debe advertir a los pacientes que comprueben su nivel de glucosa en sangre y que seguidamente retomen su esquema habitual de dosis una vez al día. Es necesario informar a los pacientes de que no deben inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Inicio

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Toujeo debe administrarse una vez al día con insulina prandial y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis.

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial diaria recomendada es de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis.

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo

Insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables.

- Cuando se cambia de insulina glargina 100 unidades/ml a Toujeo, el cambio puede hacerse unidad a unidad pero pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo (aproximadamente 10-18%) para conseguir niveles adecuados de glucosa plasmáticos.
- Cuando se cambia de Toujeo a insulina glargina 100 unidades/ml, la dosis debe reducirse (aproximadamente un 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores.

Cambio de otras insulinas basales a Toujeo

Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a otra pauta con Toujeo, puede ser necesario cambiar la dosis de insulina basal y ajustar el tratamiento antihiperoglucémico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiperoglucémicos no insulínicos).

- Se puede cambiar de insulina basal una vez al día a Toujeo una vez al día de unidad en unidad en función de la dosis de insulina basal previa.
- Al cambiar de insulina basal dos veces al día a Toujeo una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo es el 80 % de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido.

Los pacientes que necesitan dosis altas de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Toujeo.

Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores.

Si se detecta un control metabólico mejorado y, como consecuencia, la sensibilidad a la insulina aumenta, puede resultar necesario realizar un ajuste adicional en la dosis. También se puede necesitar un ajuste de la dosis, por ejemplo, si el peso corporal o el estilo de vida del paciente cambian, si hay una modificación en la hora de administración de la dosis de insulina o si aparecen otras circunstancias que puedan aumentar la susceptibilidad a hipoglucemias o hiperoglucemias (ver sección 4.4).

Cambio de Toujeo a otras insulinas basales

Se recomienda la supervisión médica con un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores.

Consulte la ficha técnica del medicamento que haya empezado a utilizar el paciente.

Poblaciones especiales

Toujeo puede utilizarse en pacientes de edad avanzada, y niños y adolescentes a partir de los 6 años.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina (ver sección 4.8 y 5.1).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución del metabolismo de la insulina (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

Población pediátrica

Toujeo se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de los 6 años de acuerdo a los mismos principios que para pacientes adultos (ver secciones 5.1 y 5.2). Al cambiar de insulina basal a Toujeo, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo se debe considerar de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Toujeo sólo se administra por vía subcutánea.

Toujeo se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el deltoide o el muslo.

Los sitios de inyección se deben rotar dentro de un área de inyección, de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8).

Toujeo no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Toujeo depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave.

Toujeo no se debe utilizar con bombas de infusión de insulina.

Toujeo está disponible en dos plumas precargadas. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. Las plumas precargadas Toujeo SoloStar y Toujeo DoubleStar han sido específicamente diseñadas para Toujeo y no es necesario un reajuste de dosis para cada pluma.

Antes de utilizar Toujeo SoloStar pluma precargada o Toujeo DoubleStar pluma precargada, se debe leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto (ver sección 6.6).

Con Toujeo SoloStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 1-80 unidades por inyección única, en pasos de 1 unidad.

Con Toujeo DoubleStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 2-160 unidades por inyección única, en pasos de 2 unidades.

Cuando se cambia de Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, si la dosis anterior del paciente era un número impar (e.j. 23 unidades), la dosis se debe aumentar o disminuir una 1 unidad (e.j. 24 o 22 unidades).

Se recomienda Toujeo DoubleStar pluma precargada para pacientes que necesitan al menos 20 unidades por día (ver sección 6.6).

Toujeo no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave (ver las secciones 4.4, 4.9 y 6.6).

Antes de cada inyección se debe insertar una aguja estéril nueva. La reutilización de las agujas incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosificación (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, las plumas de insulina nunca se deben utilizar por más de una persona, ni siquiera si se cambia la aguja (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Toujeo no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina se debe evaluar la adherencia del paciente a la posología del tratamiento prescrito, los puntos de inyección y si la técnica de inyección es adecuada, junto con el resto de factores relevantes.

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Hipoglucemia

El momento de aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable una monitorización de la glucemia más continua, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de aviso de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de aviso de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a los pacientes:

- cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,
- en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- de edad avanzada,
- que han cambiado de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano.
- que presentan una neuropatía autónoma,
- con un largo historial de diabetes,
- que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

La adherencia por parte del paciente a la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de la insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre estos factores se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,
- omisión de comidas,
- consumo de alcohol,
- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior)
- el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5).

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo

Debido a que insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son intercambiables, el cambio puede dar como resultado la necesidad de un cambio en la dosis que debe realizarse únicamente bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.2).

Cambio entre otras insulinas y Toujeo

El cambiar a un paciente de un tipo o marca de insulina a Toujeo debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede dar lugar a la necesidad de un cambio de dosis (ver sección 4.2).

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes requieren una monitorización metabólica más exhaustiva. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben omitir completamente la administración de insulina.

Anticuerpos antiinsulina

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

Combinación de Toujeo con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Toujeo. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Prevención de los errores de medicación

Se han notificado errores de medicación en los cuales, otras insulinas, particularmente insulinas de acción rápida, han sido administradas accidentalmente en lugar de insulinas de acción larga. Antes de cada inyección se debe comprobar siempre la etiqueta de la insulina para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas (ver sección 6.6).

Para evitar errores de dosificación y sobredosis potenciales, se debe instruir a los pacientes para que no utilicen nunca una jeringa para extraer el contenido de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar (ver secciones 4.9 y 6.6).

Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Los pacientes deben ser instruidos para no reutilizar las agujas, ya que la reutilización incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosificación. En el caso bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan el prospecto (ver sección 6.6).

Los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes invidentes o con visión escasa deben ser instruidos para recibir ayuda/asistencia de otra persona con buena visión y entrenada en la utilización del dispositivo de insulina.

Ver también la sección 4.2 “Forma de administración”.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los medicamentos antihiper glucemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica con el uso de Toujeo en mujeres embarazadas.

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos con un medicamento que contiene insulina glargina 100 unidades/ml) que indican que no se

producen efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas, ni toxicidad fetal/neonatal con insulina glargina.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

El uso de Toujeo se puede considerar durante el embarazo, si se requiere clínicamente.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial una monitorización cuidadosa de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en recién nacidos/lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de una alteración visual. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción del reconocimiento de los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

Resumen de perfil de seguridad

Las siguientes reacciones adversas se observaron durante los estudios clínicos realizados con Toujeo (ver sección 5.1) y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 unidades/ml.

La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de estudios clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Alteración visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden, por ejemplo, acompañarse de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser amenazantes para la vida. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones alérgicas fue similar en los pacientes tratados con Toujeo (5,3%) y en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (4,5%).

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar una alteración visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina en el punto de inyección se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el punto de inyección fue similar en pacientes tratados con Toujeo (2,5%) y en pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (2,8%).

Raras veces, la insulina puede causar edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo se han demostrado en un estudio en niños entre 6 y menores de 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población general con diabetes (ver sección 5.1). Los datos de seguridad del estudio clínico no están disponibles para niños menores de 6 años

Otras poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Toujeo en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal fue similar que para el resto de las poblaciones (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del.

Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración y que puede poner en peligro la vida.

Medidas

Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico.

Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesario repetir la ingesta de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede reaparecer tras una aparente recuperación clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada. Código ATC: A10A E04.

Mecanismo de acción

La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucosa en sangre al estimular la captación de glucosa periférica, de la que se encargan sobre todo el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas.

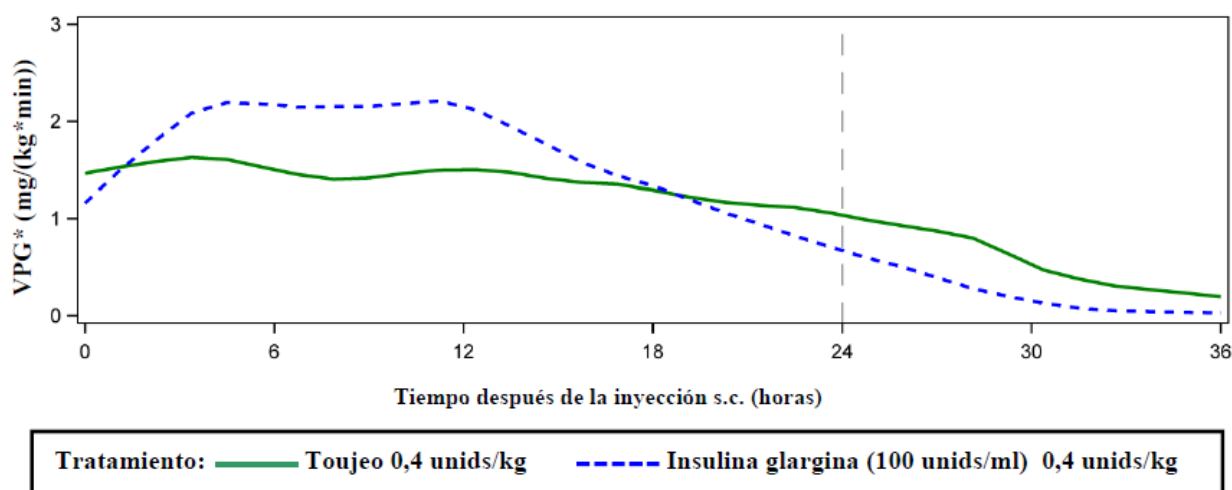
Efectos farmacodinámicos

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana diseñado para tener una solubilidad baja con un pH neutro. Con un pH de 4, la insulina glargina es completamente soluble. Tras la inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza, lo que conlleva la formación de un precipitado del que se van liberando continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina.

Tal y como se ha observado en estudios de clamp euglucémicos en pacientes con diabetes tipo 1, el efecto hipoglucemiante de Toujeo fue más estable y prolongado que el de la insulina glargina 100 unidades/ml después de una inyección subcutánea. En la Figura 1 se muestran los resultados de un estudio cruzado en 18 pacientes con diabetes tipo 1 realizado durante un máximo de 36 horas tras la inyección. El efecto de Toujeo duró más de 24 horas (hasta 36 horas) a dosis clínicamente relevantes.

El hecho de que la liberación de insulina glargina sea más sostenida con el precipitado de Toujeo que con insulina glargina 100 unidades/ml se puede atribuir a la reducción del volumen de la inyección en dos tercios, lo que da como resultado una superficie de precipitado más pequeña.

Figura 1: Perfil de la actividad en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 1 en un estudio de clamp euglucémico de 36 horas



*VPG: velocidad de perfusión de glucosa: se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora). El periodo de observación finalizó a las 36 horas.

La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2 (ver sección 5.2).

Unión al receptor de la insulina: estudios *in vitro* indican que la afinidad de la insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 por el receptor de la insulina humana, es similar a la de la insulina humana.

Unión al receptor de IGF-1: la afinidad de la insulina glargina por el receptor de IGF-1 humano es aproximadamente 5 a 8 veces mayor que la afinidad por dicho receptor de la insulina humana (pero aproximadamente 70 a 80 veces menor que la afinidad del IGF-1 por el receptor de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente inferior en comparación con la insulina humana.

La concentración terapéutica total de insulina (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes diabéticos tipo 1 fue marcadamente menor que la que sería necesaria para una ocupación

semimáxima del receptor de IGF-1 y consecuentemente la activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor de IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógeno pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluida la terapia con Toujeo, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1.

En un estudio clínico farmacológico, la insulina glargina y la insulina humana por vía intravenosa han demostrado ser equipotentes cuando se administran a las mismas dosis.

Como ocurre con todas las insulinas, el curso temporal de acción de la insulina glargina puede verse afectado por el ejercicio físico y otras variables.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad global de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) una vez al día sobre el control glucémico se comparó con la eficacia y seguridad global de insulina glargina 100 unidades/ml una vez al día en estudios abiertos, aleatorizados, con control activo y grupos paralelos de hasta 26 semanas de duración, en los que se incluyó a 546 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y a 2474 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 1 y 2).

Los resultados de todos los ensayos clínicos con Toujeo indicaron que las reducciones en la HbA1c desde el momento inicial hasta el final del ensayo fueron no inferiores a las de insulina glargina 100 unidades/ml. Las reducciones de glucosa plasmática al final del ensayo con Toujeo fueron similares a las de insulina glargina 100 unidades/ml, pero la reducción fue más gradual durante el periodo de ajuste de la dosis con Toujeo. El control glucémico fue similar al administrar Toujeo una vez al día por la mañana o por la noche.

La mejora en la HbA1c no se vio afectada por factores como el sexo, la raza, la edad, la duración de la diabetes (<10 años y ≥ 10 años), el nivel de HbA1c en el momento inicial (<8 % o ≥ 8 %) o el índice de masa corporal (IMC) en el momento inicial.

Al final de estos ensayos con un objetivo de tratamiento, dependiendo de la población de pacientes y la terapia concomitante, se observaron dosis un 10-18% mayores en el grupo de Toujeo con respecto al grupo comparador (Tabla 1 y 2).

Los resultados procedentes de ensayos clínicos demostraron que la incidencia de hipoglucemias confirmadas (a cualquier hora del día y nocturnas) fue inferior en los pacientes tratados con Toujeo que en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml, en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados en combinación con medicamentos antihiperoglucemiantes no insulínicos o insulina prandial. La superioridad de Toujeo frente a la insulina glargina 100 unidades/ml en la reducción del riesgo de hipoglucemias nocturnas confirmadas se observó en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antihiperoglucemiantes no insulínicos (18 % de reducción del riesgo) o insulina prandial (21 % de reducción del riesgo) durante el periodo entre la semana 9 y el final del estudio.

En general, se observó que estos efectos sobre el riesgo de hipoglucemias fueron uniformes independientemente de la edad, el sexo, el IMC y la duración de la diabetes (<10 años y ≥ 10 años) en los pacientes tratados con Toujeo en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml.

En los pacientes con diabetes tipo 1, la incidencia de hipoglucemias fue similar en los pacientes tratados con Toujeo que en los tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (Tabla 3).

Tabla 1: Resultados procedentes de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

26 semanas de tratamiento		
	Toujeo	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial	
Número de sujetos tratados (ITT ^m)	273	273
HbA1c		

26 semanas de tratamiento		
	Toujeo	IGlar
Media valor basal	8,13	8,12
Cambio medio ajustado respecto al valor basal	-0,40	-0,44
Diferencia media ajustada ^b	0,04 [-0,098 a 0,185]	
Dosis de insulín basal^c (U/kg)		
Media valor basal	0,32	0,32
Cambio medio respecto al valor basal	0,15	0,09
Peso corporal^d (kg)		
Media valor basal	81,89	81,80
Cambio medio respecto al valor basal	0,46	1,02

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

a ITTm: intención de tratar modificada

b Diferencia del tratamiento: Toujeo–insulina glargina 100 unidades/ml; [intervalo de confianza del 95 %]

c Cambio desde el valor basal hasta el mes 6 (caso observado)

d Cambio desde el valor basal hasta el último valor principal del tratamiento de 6 meses

Tabla 2: Resultados procedentes de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

26 semanas de tratamiento						
	Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes no tratados previamente con insulina	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial +/-metformina		Medicamentos antihiper glucémicos no insulínicos			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Número de pacientes tratados ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Media valor basal	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Cambio medio ajustado respecto al valor basal	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferencia media ajustada ^b	-0,03 [-0,144 a 0,083]		-0,03 [-0,168 a 0,099]		0,04 [-0,090 a 0,174]	
Dosis de insulina basal^c (U/kg)						
Media valor basal	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Cambio medio respecto al valor basal	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Peso corporal^d (kg)						
Media momento inicial	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Cambio medio respecto al valor basal	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

a ITTm: intención de tratar modificada

b Diferencia del tratamiento: Toujeo–insulina glargina 100 unidades/ml; [intervalo de confianza del 95 %]

c Cambio desde el valor basal hasta el mes 6 (caso observado)

d Cambio desde el valor basal hasta el último valor principal de la fase de tratamiento de 6 meses

Tabla 3: Resumen de los episodios hipoglucémicos del ensayo clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

<i>Población diabética</i>	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i> Pacientes previamente tratados con insulina basal		<i>Diabetes mellitus tipo 2</i> Pacientes previamente tratados con insulina basal		<i>Diabetes mellitus tipo 2</i> Pacientes no tratados previamente con insulina o tratados con insulina basal	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial		Análogo de insulina prandial +/- metformina		Medicamentos antihiper glucémicos no insulínicos	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Incidencia (%) de hipoglucemias graves^a (n/Total N)						
Periodo del ensayo completo ^d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39;1,23]		RR: 0,87 [0,48;1,55]		RR: 0,82 [0,33;2,00]	
Incidencia (%) de hipoglucemias confirmadas^b (n/Total N)						
Periodo del ensayo completo	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 [0,95;1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
Incidencia (%) de hipoglucemias nocturnas^c confirmadas (n/Total N)						
Desde la semana 9 hasta el final del estudio	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 [0,92;1,23]		RR: 0,79 [0,67;0,93]		RR: 0,82 [0,68;0,99]	

IGlar: Insulina glargina 100 unidades/ml

^a Hipoglucemia grave: episodio en el que es necesario que otra persona administre activamente hidratos de carbono, glucagón, o que realice otras acciones de reanimación.

^b Hipoglucemia confirmada: cualquier hipoglucemia grave y/o hipoglucemia confirmada por un valor de glucosa plasmática $\leq 3,9$ mmol/l.

^c Hipoglucemia nocturna: episodio que tiene lugar entre las 00:00 h y las 05:59 h

^d Periodo de tratamiento de 6 meses

*RR: razón de riesgos estimada; [intervalo de confianza del 95 %]

Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración

La seguridad y eficacia de Toujeo administrado a una hora fija o flexible también se evaluaron en 2 ensayos clínicos aleatorizados y abiertos de 3 meses de duración. Los pacientes con diabetes tipo 2 (n = 194) recibieron Toujeo una vez al día por la noche, ya fuera a la misma hora del día (hora de administración fija) o en un plazo de 3 horas antes o después de la hora habitual de administración (hora de administración flexible). La administración con horario flexible no tuvo ningún efecto sobre el control glucémico y la incidencia de hipoglucemias.

Anticuerpos

Los resultados de los estudios que comparaban Toujeo con insulina glargina 100 unidades/ml no indicaron ninguna diferencia en términos de aparición de anticuerpos antiinsulina, la eficacia, la seguridad o la dosis de la insulina basal entre Toujeo e insulina glargina 100 unidades/ml.

Peso corporal

Se observó un cambio medio en el peso corporal de menos de 1 kg al final del periodo de 6 meses en los pacientes tratados con Toujeo (ver Tabla 1 y 2).

Resultados procedentes de un estudio sobre la progresión de la retinopatía diabética

Los efectos de insulina glargina 100 unidades/ml (administrado una vez al día) sobre la retinopatía diabética se evaluaron en un ensayo de 5 años de duración, abierto, controlado frente a insulina NPH (administrada 2 veces al día), en 1.024 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se evaluó la progresión de retinopatía en tres o más grados en la escala del Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) mediante fotografía de fondo de ojo. No se han observado diferencias significativas en la progresión de la retinopatía diabética al comparar insulina glargina 100 unidades/ml frente a insulina NPH.

Estudio de eficacia a largo plazo y seguridad

El estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o diabetes mellitus tipo 2 (tratados con ≤ 1 antidiabético oral) (88% de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina 100 unidades/ml (n = 6.264), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dl (5,3 mmol/L), o tratamiento estándar (n = 6.273).

La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal, o ictus no mortal y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos de la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, carótida o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Las variables secundarias incluyen todas las causas de mortalidad y una variable compuesta microvascular.

Insulina glargina 100 unidades/ml no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; o para el resultado microvascular.

La dosis media de insulina glargina 100 unidades/ml al final del estudio fue 0,42 U/kg. Al inicio los participantes tuvieron un valor medio de HbA1c de 6,4% y medianas de HbA1c durante el tratamiento que van del 5,9 al 6,4% en el grupo de insulina glargina 100 unidades/ml, y 6,2% a 6,6% en el grupo de tratamiento estándar durante la duración del seguimiento.

Las tasas de hipoglucemia grave (casos por 100 participantes/año de exposición) fueron 1,05 para insulina glargina 100 unidades/ml y 0,30 para el grupo de tratamiento estándar y las tasas de hipoglucemia no grave fueron 7,71 para insulina glargina 100 unidades/ml y 2,44 para el grupo de tratamiento estándar. Durante el transcurso de los 6 años del estudio, el 42% del grupo de insulina glargina 100 unidades/ml no experimentó ninguna hipoglucemia.

En la última visita del tratamiento, hubo un incremento medio del peso corporal desde el valor basal de 1,4 kg en el grupo de insulina glargina 100 unidades/ml y un descenso medio de 0,8 kg en el grupo de tratamiento estándar.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Toujeo se han estudiado en un ensayo clínico aleatorizado controlado abierto 1:1 en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 durante un período de 26 semanas (n = 463). Los pacientes en el brazo de Toujeo incluyeron 73 niños de <12 años y 160 niños de ≥ 12 años. Toujeo, administrado una vez al día, mostró una reducción similar en HbA1c y FPG desde el inicio hasta la semana 26 en comparación con insulina glargina 100 unidades/ml.

El análisis de dosis-respuesta mostró que después de la fase de titulación inicial, las dosis ajustadas al peso corporal en pacientes pediátricos son más altas que en pacientes adultos en estado estacionario.

En general, la incidencia de hipoglucemia en pacientes de cualquier categoría fue similar en ambos grupos de tratamiento, con el 97,9% de los pacientes en el grupo Toujeo y el 98,2% en el grupo de insulina glargina 100 unidades/ml, reportando al menos un evento. De manera similar, la hipoglucemia nocturna fue comparable en los grupos de tratamiento con Toujeo e insulina glargina 100 unidades/ml. El porcentaje de pacientes que reportaron hipoglucemia grave fue menor en los pacientes del grupo Toujeo en comparación con los pacientes del grupo de insulina glargina 100 unidades/ml, 6% y 8,8% respectivamente. El porcentaje de pacientes con episodios hiperglucémicos con cetosis fue menor para Toujeo versus insulina glargina 100 unidades/ml, 6,4% y 11,8%, respectivamente. No se identificaron problemas de seguridad con Toujeo con respecto a los eventos adversos y los parámetros de seguridad estándar. El desarrollo de anticuerpos fue escaso y no tuvo impacto clínico. Los datos de eficacia y seguridad para pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos para pacientes adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de Toujeo en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tanto en los sujetos sanos como en los pacientes diabéticos, las concentraciones de insulina sérica indicaron una absorción más lenta y más prolongada, lo que resultó en un perfil tiempo-concentración más plano tras la inyección subcutánea de Toujeo en comparación con insulina glargina 100 unidades/ml.

Los perfiles farmacocinéticos se correspondieron con la actividad farmacodinámica de Toujeo.

El estado estacionario en el intervalo terapéutico se alcanza tras 3-4 días de administración diaria de Toujeo.

Tras la inyección subcutánea de Toujeo, la variabilidad intrapaciente, definida como el coeficiente de variación en la exposición a insulina durante 24 horas, fue baja en el estado estacionario (17,4 %).

Biotransformación

Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en pacientes diabéticos, la insulina glargina es metabolizada rápidamente en la terminación carboxil de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr insulina). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada y la formulación de insulina glargina.

Eliminación

Al administrarlas por vía intravenosa, la semivida de eliminación de la insulina glargina y de la insulina humana fueron comparables.

La semivida tras la administración subcutánea de Toujeo viene determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La semivida de Toujeo tras la inyección subcutánea es de 18-19 horas independientemente de la dosis.

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población para Toujeo se basó en los datos de concentración de su metabolito principal M1 utilizando datos de 75 sujetos pediátricos (de 6 a <18 años) con diabetes tipo 1. El peso corporal afecta el aclaramiento de Toujeo de forma no lineal. Como consecuencia, la exposición (AUC) en pacientes pediátricos es ligeramente menor en comparación con pacientes adultos cuando reciben la misma dosis ajustada al peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de zinc
Meta-cresol
Glicerol
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Toujeo no debe mezclarse o diluirse con otras insulinas u otros medicamentos.
La mezcla o dilución de Toujeo modifica su tiempo/perfil de acción y el mezclado puede provocar la formación de un precipitado

6.3 Periodo de validez

Toujeo SoloStar
30 meses.

Toujeo DoubleStar
24 meses.

Periodo de validez tras la primera utilización de la pluma

El medicamento puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30°C y protegido de la luz y el calor directo. Las plumas en uso no deben guardarse en la nevera. El capuchón de la pluma debe colocarse después de cada inyección para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la primera utilización

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar ni colocar cerca del congelador o junto a un acumulador de frío.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después de la primera utilización o si se lleva como reserva

Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura de este medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Pluma SoloStar

Cartucho (vidrio incoloro de tipo 1) con un émbolo gris (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (laminado de isopreno o caucho de bromobutilo). Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable. Cada cartucho contiene 1,5 ml de solución.

Envases de 1, 3, 5 y 10 plumas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. Las agujas no se incluyen en el estuche.

Pluma DoubleStar

Cartucho (vidrio incoloro de tipo 1) con un émbolo negro (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (laminado de isopreno o caucho de bromobutilo). Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable. Cada cartucho contiene 3 ml de solución.

Están disponibles envases de 1, 3, 6 (2 envases de 3), 9 (3 envases de 3) y 10 plumas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. Las agujas no se incluyen en el estuche.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes del primer uso, la pluma debe conservarse a temperatura ambiente durante al menos 1 hora.

Antes de utilizar la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar, las Instrucciones de Uso incluidas en el prospecto deben leerse cuidadosamente. Las plumas precargadas de Toujeo tienen que utilizarse tal y como se recomienda en estas instrucciones de Uso (ver sección 4.2). Indique a los pacientes que realicen una prueba de seguridad como se describe en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso. Si no la realizan, es posible que no se administre la dosis completa. Si esto ocurre, los pacientes deben aumentar la frecuencia del control de los niveles de glucosa en sangre y puede que necesiten administrarse insulina adicional.

El cartucho se debe inspeccionar antes de usarlo. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Toujeo es una solución transparente, no necesita resuspensión antes de su uso.

Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas. La dosis “300” está marcada en la etiqueta en color dorado (ver sección 4.4).

Se debe informar a los pacientes que el contador de dosis de la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. No se necesita reajuste de dosis.

- La pluma Toujeo SoloStar contiene 450 unidades de Toujeo. Libera dosis de 1-80 unidades por inyección, en pasos de 1 unidad.
- La pluma Toujeo DoubleStar contiene 900 unidades de Toujeo. Libera dosis de 2-160 unidades por inyección, en pasos de 2 unidades.
 - Para reducir una posible infradosificación, se recomienda Toujeo DoubleStar para pacientes que necesiten al menos 20 unidades al día.
- Si no se han realizado pruebas de seguridad antes del primer uso de la nueva pluma, se puede producir una infradosificación de insulina.

Para evitar una sobredosis grave, nunca se debe usar una jeringa para extraer Toujeo del cartucho de la pluma precargada (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9).

Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Las agujas se deben desechar inmediatamente después de su uso. Las agujas no se deben reutilizar, ya que incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja y puede causar infradosificación o sobredosis. Utilizando una aguja nueva estéril para cada inyección también se minimiza el riesgo de contaminación e infección. En el caso de

bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan al prospecto (ver secciones 4.2 y 4.4). Las agujas usadas se deben desechar en un contenedor resistente a los pinchazos o de acuerdo a los requisitos locales.

Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y se deben desechar de forma segura.

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, la pluma de insulina nunca se debe utilizar por más de una persona, ni siquiera cuando se cambia la aguja (ver sección 4.2).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/133/033

EU/1/00/133/034

EU/1/00/133/035

EU/1/00/133/036

EU/1/00/133/037

EU/1/00/133/038

EU/1/00/133/039

EU/1/00/133/040

EU/1/00/133/041

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2000

Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.