

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOUJEO®

INSULINA GLARGINA 300 U/ml

Solución inyectable – vía subcutánea

Lapicera prellenada descartable con 1,5ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.

Código ATC: A10AE04 (insulina y análogos de acción prolongada).

Fórmula

Cada ml de solución inyectable contiene 300 unidades de insulina glargina (equivalentes a 10,91 mg).

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

Excipientes: clorhidrato de zinc, m-cresol, glicerol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

INDICACIÓN

Tratamiento de Diabetes Mellitus en pacientes de 6 años de edad y mayores.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

TOUJEO® 300U/ml contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y posee una acción prolongada.

TOUJEO® 300U/ml es una insulina basal para administraciones subcutáneas de única dosis diaria en cualquier momento del día, preferentemente a la misma hora todos los días.

TOUJEO® 300U/ml permite flexibilidad en la administración una vez por día. Cuando sea necesario el paciente puede administrar sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora usual de administración.

A aquellos pacientes que hayan olvidado una dosis, se les aconseja chequear sus niveles sanguíneos de azúcar con frecuencia y luego retomar su esquema usual de una dosis diaria. Los pacientes deben ser informados de no tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

El régimen de dosificación (dosis y horario) de TOUJEO® 300U/ml debe ser ajustado de acuerdo a 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® 300U/ml puede también ser dado junto con otros medicamentos anti-hiperglucémicos.

La potencia de este medicamento está establecida en unidades. Estas unidades son exclusivas para TOUJEO® 300U/ml y no son las mismas que UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros productos análogos a insulina (ver "Farmacodinamia").

Inicio

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

TOUJEO® 300U/ml debe ser usado una vez por día con la insulina a la hora de la comida y requiere ajustes individuales de dosis.

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

La dosis recomendada inicial es de 0,2 unidades/kg, seguida por ajustes individuales 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 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Se recomienda llevar acabo 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 antihiper glucémico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiper glucémicos 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 debida a anticuerpos antiinsulina human 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 hiper glucemias.

Paso 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 especialesPersonas mayores (>65 años)

TOUJEO® 300U/ml puede ser utilizado en personas mayores. Se recomienda un estricto monitoreo de glucosa y la dosis de insulina debería ser ajustada de acuerdo a bases individuales.

En personas mayores, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una disminución constante en los requerimientos de insulina (ver "Reacciones adversas" y "Farmacodinamia").

Deterioro renal

TOUJEO® 300U/ml puede ser usado en pacientes con deterioro renal. Se recomienda un estricto monitoreo de glucosa y la dosis de insulina debería ser ajustada de acuerdo a bases individuales.

En pacientes con deterioro renal, los requerimientos de insulina pueden disminuir a causa de un menor metabolismo de insulina (ver "Reacciones adversas" y "Farmacodinamia").

Deterioro hepático

TOUJEO® 300U/ml puede ser usado en pacientes con deterioro hepático. Se recomienda un estricto monitoreo de glucosa y la dosis de insulina debería ser ajustada de acuerdo a bases individuales.

En pacientes con deterioro hepático, los requerimientos de insulina pueden disminuir a causa de una reducida capacidad de gluconeogénesis y un menor metabolismo de insulina.

Población pediátrica

TOUJEO® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad. 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.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TOUJEO® en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Modo de administración

TOUJEO® 300U/ml es para uso subcutáneo únicamente.

TOUJEO® 300U/ml se administra de manera subcutánea a través de una inyección en la pared abdominal, en deltoides o muslo.

Las zonas de inyección deben ser rotadas entre una inyección y otra (ver "Reacciones adversas"), para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (ver secciones "ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS")

TOUJEO® 300U/ml no debe administrarse por vía intravenosa. La acción prolongada de TOUJEO® 300U/ml depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis usual subcutánea puede resultar en hipoglucemia severa.

TOUJEO® 300U/ml no debe ser usado en bombas de infusión de insulina.

Con las lapiceras prellenadas de TOUJEO® 300U/ml, una dosis de 1-80 unidades por inyección, puede ser inyectada en pasos de 1 unidad. El contador de dosis muestra el número de TOUJEO® 300U/ml a ser inyectadas. La lapicera prellenada TOUJEO® 300U/ml ha sido específicamente diseñada para TOUJEO® 300U/ml, por lo tanto, no se requieren recálculos de dosis.

TOUJEO® 300U/ml no debe ser pasado desde el cartucho de la lapicera prellenada a una jeringa.

Los pacientes deben ser instruidos a no reusar las agujas. Debe colocarse una nueva aguja estéril antes de cada inyección. El reuso de agujas aumenta el riesgo de un bloqueo de las mismas, que puede causar una subdosificación o sobredosificación. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza riesgos de contaminación e infección (ver "Precauciones" y "Precauciones especiales para disposición y manejo").

Leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el estuche antes de usar la lapicera prellenada TOUJEO® 300U/ml (ver "Precauciones especiales para disposición y manejo").

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados bajo el título "Fórmula".

ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

Advertencias especiales y precauciones de uso

TOUJEO® 300U/ml no es la insulina de elección para el tratamiento de cetoacidosis diabética. En vez de ello, para estos casos se recomienda la administración intravenosa de insulina regular.

En caso de control de glucosa insuficiente o una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, el cumplimiento del paciente con el régimen de tratamiento prescrito, sitios de inyección, una técnica de inyección apropiada y todos los otros factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste de la dosis.

Se debe instruir a los pacientes para que realicen una rotación continua del lugar de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de inyecciones de insulina en sitios con estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en el lugar de la inyección a un área no afectada provoca hipoglucemia. Se recomienda el control de la glucosa en sangre después del cambio en el lugar de la inyección y se puede considerar el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos (ver Sección REACCIONES ADVERSAS).

Hipoglucemia

El momento en el que se presenta una hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por ende, modificarse cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Al igual que con todas las insulinas, debe actuarse con especial precaución y es aconsejable una intensificación del monitoreo glucémico, en pacientes en los cuales las secuelas de los episodios Hipoglucémicos podrían revestir particular relevancia clínica. Este sería el caso, por ejemplo, de pacientes con estenosis significativas de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como de pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se los trata con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria como consecuencia de hipoglucemia).

Los pacientes deben estar atentos a las circunstancias en las cuales los síntomas de hipoglucemia disminuyen. En determinadas circunstancias, los síntomas de aviso de la hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o desaparecer, por ejemplo:

- cuando el control glucémico presenta una notable mejoría,
- cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes de edad avanzada,
- luego de pasar de productos de insulina animal a productos de insulina humana,
- en presencia de una neuropatía autónoma,
- en pacientes con una larga historia de diabetes,
- en pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- en pacientes tratados concomitantemente con determinadas drogas (ver "Interacciones").

Dichas situaciones pueden dar lugar a hipoglucemia severa (y eventualmente, pérdida del conocimiento) antes de que el paciente tome conciencia de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación en caso de hipoglucemia.

Cuando se advierten valores normales o reducidos de hemoglobina glicosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes, no reconocidos (especialmente nocturnos), de hipoglucemia.

El cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación y el régimen dietario, la correcta administración de insulina y el conocimiento de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Entre los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia, que requieren un monitoreo particularmente estricto y que pueden hacer necesario un ajuste de la dosis figuran:

- cambio en la zona de inyección,
- aumento de la sensibilidad a la insulina (por ej., por eliminación de factores de estrés),
- actividad física desacostumbrada, más intensa o prolongada,
- enfermedad intercurrente (por ej., vómitos, diarrea),
- consumo inadecuado de alimentos,
- saltar comidas,
- consumo de alcohol,
- determinados trastornos endocrinos no compensados (ej.: en hipotiroidismo e insuficiencia en pituitaria anterior o adrenocortical),
- tratamiento concomitante con determinados medicamentos.

Transición de otras insulinas a TOUJEO® 300U/ml:

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de producto insulínico debe hacerse bajo supervisión médica estricta. Cambios en la intensidad, marca (elaborador), tipo (regular, NPH, larga acción, lenta, etc.), origen (animal, humano, análogo de insulina humana) y/o método de manufactura puede resultar en la necesidad de un cambio de dosis.

Enfermedad intercurrente

Toda enfermedad intercurrente requiere una intensificación del monitoreo metabólico. En muchos casos, están indicados los análisis de orina para la determinación de cuerpos cetónicos y con frecuencia es necesario un ajuste de la dosis de insulina. El requerimiento insulínico está, a menudo, incrementado. En pacientes con diabetes tipo 1, debe mantenerse el suministro de carbohidratos aun cuando los pacientes sólo estén en condiciones de comer poco o ningún alimento o vomiten, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1 nunca debe suprimirse totalmente la insulina.

Anticuerpos contra insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos a la insulina. En casos raros, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar un ajuste en la dosis de insulina a fin de corregir la tendencia de hiper o hipoglucemia (ver "Reacciones adversas").

Combinación de TOUJEO® 300U/ml con pioglitazona

Se han reportado casos de fallas cardíacas cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencias cardíacas. Esto debe ser tenido en cuenta si se considera un tratamiento donde se combinen TOUJEO® 300U/ml con pioglitazona. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de fallas cardíacas, aumento de peso y edema. Si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco, debe discontinuarse el tratamiento con pioglitazona.

Prevención de errores de medicación

Se han reportado errores de medicación en donde otras insulinas, particularmente las de acción corta, han sido administradas accidentalmente en lugar de insulinas de acción prolongada. La etiqueta de la insulina debe siempre ser chequeada antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre TOUJEO® 300U/ml y otras insulinas.

Para prevenir errores de dosificación y una potencial sobredosis, los pacientes deben ser instruidos en nunca utilizar una jeringa para remover TOUJEO® 300U/ml de la lapicera prellenada (ver "Sobredosificación").

Los pacientes también deben ser instruidos para no reutilizar las agujas. Una nueva aguja estéril debe ser colocada antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de agujas bloqueadas, lo cual puede causar una menor o mayor dosificación que la requerida. En caso de bloqueo de aguja, el paciente debe seguir las instrucciones descritas en el paso 3 del prospecto de uso incluido en el prospecto dentro del estuche (ver "Precauciones especiales para disposición y manejo").

Como para todas las lapiceras de insulina, los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la lapicera. Los pacientes con ceguera o visión disminuida deben ser instruidos para obtener ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Manejo de la lapicera:

Antes de usar la lapicera prellenada TOUJEO® 300U/ml, deben leerse cuidadosamente las Instrucciones de Uso contenidas en este prospecto. La lapicera prellenada TOUJEO® 300U/ml debe ser usada tal como se recomienda en estas instrucciones de uso (ver "Precauciones especiales para disposición y manejo").

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Un número de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir ajuste de dosis de insulina glargina.

Las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia incluyen medicamentos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), fibratos, fluoxetina, disopiramida, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y sulfonamidas antibióticas.

Las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante incluyen corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagón, isoniacida, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (por ej., en anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicaciones antipsicóticas atípicas (por ej., olanzapina y clozapina).

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

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

Incompatibilidades

TOUJEO® no debe ser diluido ni mezclado con ninguna otra insulina.

TOUJEO® no debe ser mezclado con ningún otro medicamento.

Mezclar o diluir TOUJEO® 300 unidades/ml cambia el perfil tiempo/acción y la mezcla causa precipitación.

Embarazo

No hay experiencia clínica en el uso de TOUJEO® 300U/ml en mujeres embarazadas.

No hay datos clínicos de estudios controlados en embarazos expuestos a insulina glargina disponibles. Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazos con Lantus) indican que no hay un efecto adverso específico en el embarazo y no hay malformaciones específicas ni toxicidad feto/neonatal por insulina glargina.

Los estudios en animales no indican toxicidad en reproductividad.

El uso de TOUJEO® 300U/ml debe ser considerado durante el embarazo, si es clínicamente necesario.

Es esencial que los pacientes con diabetes pre-existente o gestacional mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir resultados adversos asociados con hiperglucemia. Los requerimientos de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentar durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después de su administración, los requerimientos de insulina bajan rápidamente (aumento de riesgo de hipoglucemia). Es esencial un cuidadoso monitoreo de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina es excretada en leche humana. No se anticipan efectos metabólicos de insulina glargina ingerida en los recién nacidos/infantes amamantados, ya que la insulina glargina como péptido es digerida a aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las mujeres que se encuentren amamantando pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos con respecto a la fertilidad.

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

El poder de concentración y reacción del paciente puede deteriorarse como consecuencia, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia del deterioro de la visión. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades revisten particular importancia (por ej., para conducir un vehículo u operar maquinaria).

Debe aconsejarse a los pacientes para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto reviste particular importancia en los pacientes cuya toma de conciencia de los síntomas de aviso de la hipoglucemia es reducida o inexistente o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debería considerarse la conveniencia de conducir.

Empleo en pediatría:

Ver en "Posología", apartado "Poblaciones especiales".

Empleo en ancianos:

Ver en "Posología", apartado "Poblaciones especiales".

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Ver en "Posología" - "Poblaciones especiales".

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas durante estudios clínicos conducidos con TOUJEO® 300U/ml (ver "Farmacodinamia") y durante experiencia clínica con insulina glargina 100 unidades por ml.

La hipoglucemia, el efecto adverso en general más frecuente en la terapia insulínica, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación a los requerimientos de insulina.

Lista tabulada de efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas de investigación clínica son listadas a continuación por clase de órgano sistémico y en orden de incidencia decreciente (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raro: $< 1/10000$; desconocido: no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden de seriedad decreciente.

Clases de órganos sistémicos MedDRA	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
-------------------------------------	-----------	-------	------------	------	----------	-------------

Desórdenes del sistema inmune				Reacciones alérgicas		
Desórdenes metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia					
Desórdenes del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Discapacidad visual Retinopatía		
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Desórdenes del tejido conectivo y músculo esquelético					Mialgia	
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en sitio de inyección		Edema		

Descripción de efectos adversos seleccionados

Desórdenes metabólicos y nutricionales

Ataques severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico. Episodios hipoglucémicos severos o prolongados pueden poner en riesgo la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contra-regulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia, tanto más pronunciado es el fenómeno de la contra-regulación y sus síntomas.

Desórdenes del sistema inmune

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Dichas reacciones a insulina (incluyendo insulina glargina) o a excipientes, por ejemplo, asociadas con reacciones de la piel generalizadas, angio-edema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pueden poner en riesgo la vida.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® 300U/ml y Lantus, anticuerpos antiinsulina fueron observados con frecuencia similar en ambos grupos tratados. En casos raros, la presencia de dichos anticuerpos contra la insulina puede necesitar ajuste de dosis de la insulina a fin de corregir la tendencia a hiper o hipoglucemia (ver "Precauciones" y "Farmacodinamia").

Trastornos oculares

Un cambio pronunciado en el control glucémico puede provocar deterioro temporario de la visión, debido a una alteración temporaria en la turgencia y el índice de refracción del cristalino.

Un mejor control glucémico de largo plazo reduce el riesgo de la progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación del tratamiento insulínico con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociado a un agravamiento temporario de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se los trata con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden provocar amaurosis transitoria.

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos

Se puede producir una lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina.

Se ha producido amiloidosis cutánea localizada en el lugar de la inyección con insulinas. Se ha informado hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea; Se ha informado hipoglucemia con un cambio repentino en un lugar de inyección no afectado.

La rotación continua del sitio de inyección dentro de una misma área de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Reacciones del sitio de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a insulina en el sitio de inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días a semanas. En los estudios clínicos de TOUJEO® 300U/ml en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml (2,5%) y los pacientes tratados con Lantus (2,8%).

La insulina puede provocar, en casos muy poco frecuentes, retención de sodio y edema, especialmente cuando un mal control metabólico previo experimenta una mejoría debido a la intensificación del tratamiento insulínico.

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 respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

Otras poblaciones especiales

Basándose en los resultados de estudios clínicos, el perfil de seguridad de TOUJEO® 300U/ml en pacientes mayores y en paciente con deterioro renal fue similar al de la población general (ver "Farmacodinamia" y "Farmacocinética").

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto).

Notificación de reacciones adversas

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Un exceso de insulina puede dar lugar a una hipoglucemia severa y a veces prolongada con riesgo para la vida.

Tratamiento

Los episodios leves de hipoglucemia pueden tratarse normalmente con carbohidratos orales. Pueden requerirse ajuste en las dosis de medicamentos, en el patrón de comidas o en la actividad física.

Los episodios más severos, con coma, convulsiones o deterioro neurológico pueden tratarse con glucagón intramuscular/subcutáneo o glucosa intravenosa concentrada. Puede ser necesaria una observación e ingestión sostenida de carbohidratos porque es posible que la hipoglucemia se repita después de una aparente recuperación clínica.

PRESENTACIÓN

Estuches con 1 lapicera prellenada descartable con 1,5 ml.

Las agujas no vienen incluidas en el envase.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**Lapiceras sin uso**

Conservar entre +2°C y +8°C. No congelar. No colocar TOUJEO® 300U/ml cerca del congelador o de un envase congelado. Descartar el producto en caso de congelamiento.

Mantener las lapiceras prellenadas en su caja original para proteger de la luz.

Lapiceras luego del primer uso

El producto debe ser conservado por un máximo de 6 semanas a no más de 30°C y alejado del calor o luz directos. Las lapiceras en uso no deben ser conservadas en el refrigerador. Descartar el producto en caso de congelamiento.

La tapa de la lapicera debe ser colocada nuevamente en la misma luego de cada inyección a fin de proteger de la luz.

Tratar con cuidado

No tire su lapicera o la golpee contra superficies duras.

Si piensa que su lapicera puede estar dañada, no intente repararla, use una nueva.

Proteger del polvo y la suciedad

Puede limpiar la parte externa de la lapicera con un paño húmedo. No remoje, lave ni lubrique su lapicera, esto puede dañarla.

Precauciones especiales de manipulación

Antes de su primer uso, la lapicera debe ser conservada a temperatura ambiente por lo menos por una hora.

Inspeccionar el cartucho antes de usar. Sólo debe utilizarse si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia similar al agua. Ya que TOUJEO® 300U/ml es una solución, no requiere resuspensión antes de utilizar.

Las lapiceras vacías nunca deben ser reutilizadas y deben ser descartadas apropiadamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades, cada lapicera debe ser utilizada sólo por un mismo paciente.

La etiqueta de insulina debe siempre ser chequeada antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre TOUJEO® 300U/ml y otras insulinas. La intensidad "300" está resaltada en dorado miel en la etiqueta (ver "Precauciones").

Nunca se debe usar una jeringa, para retirar TOUJEO® 300U/ml desde el cartucho de la lapicera prellenada (ver "Posología" y "Precauciones").

Las agujas nunca deben ser reutilizadas. Una nueva aguja estéril debe ser colocada antes de la inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de agujas bloqueadas, lo cual puede generar una mayor o menor dosificación. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección. Si se bloquease la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones del prospecto (ver "Posología" y "Precauciones").

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase

No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Insulina glargina se produce mediante tecnología ADN-recombinante empleando *Escherichia coli* como organismo de producción.

Acción Farmacológica

El principal mecanismo de acción es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos disminuyen los niveles sanguíneos de glucosa al estimular la incorporación de glucosa periférica, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, e inhibiendo la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas.

Farmacodinamia

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana, diseñada para presentar una baja solubilidad a pH neutro. A pH 4, es completamente soluble.

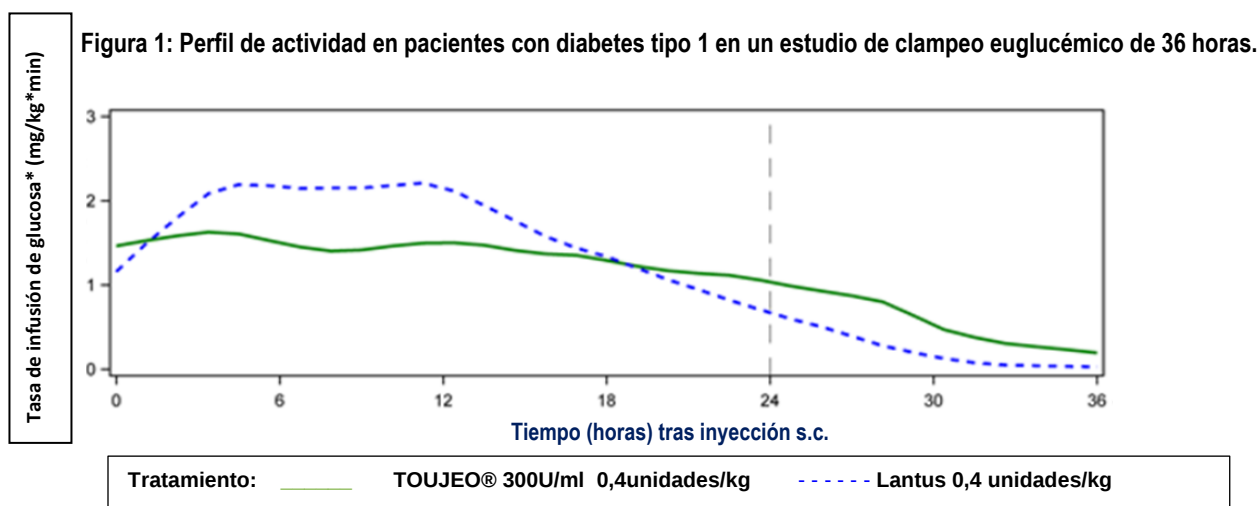
Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza y se forman precipitados de los que se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina.

En estudios de clampeo euglucémico llevados a cabo con sujetos sanos o pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de Lantus® subcutáneo fue más lento que con la insulina humana NPH, su perfil de efecto fue uniforme y sin picos y la duración del efecto fue prolongada.

En estudios de clampeo euglucémico llevados a cabo en pacientes con diabetes de tipo 1, el efecto reductor de glucosa de TOUJEO® 300U/ml fue más constante y prolongado en comparación con Lantus luego de la inyección subcutánea. La Figura 1 muestra los resultados de un estudio cruzado en 18 pacientes con diabetes de tipo 1 realizado por un máximo de 36 horas luego de la inyección. El efecto de TOUJEO® 300U/ml perduró más allá de las 24 horas (hasta 36 horas) en dosis clínicamente relevantes. El efecto reductor de glucosa prolongado de TOUJEO® 300U/ml más allá de las 24 horas permite adaptabilidad al modo de administración de dosis única diaria de TOUJEO® 300U/ml (ver "Posología").

La diferencia en el perfil entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus es atribuible a la modificación de la liberación de insulina glargina del precipitado.

Para el mismo número de unidades inyectadas de insulina glargina, el volumen inyectado de TOUJEO® 300U/ml es un tercio que el de Lantus. Esto lleva a una reducción del área superficial del precipitado lo cual conduce a una liberación más sostenida de insulina glargina del precipitado de TOUJEO® 300U/ml en comparación con Lantus.



*Tasa de infusión de glucosa determinada como la cantidad de glucosa infundida para mantener los niveles de glucosa en plasma constantes (valores medios por hora). El fin del período de observación fue a las 36 horas.

Insulina glargina es metabolizada a dos metabolitos activos M1 y M2 (ver "Farmacocinética").

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

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

La concentración total de insulina terapéutica (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes con diabetes de tipo 1 fue marcadamente menor que la que hubiera sido requerida para una ocupación de la mitad del máximo del receptor IGF-1 y la subsecuente activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor IGF-1. Concentraciones fisiológicas de IGF-1 pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas halladas en terapias de insulina, incluyendo terapias con TOUJEO® 300U/ml, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas requeridas para activar la vía IGF-1.

En estudios de farmacología clínica, el uso intravenoso de insulina glargina e insulina humana demostró que eran equipotentes cuando se las administraba en las mismas dosis. Así como con todos los productos de insulina, el perfil de acción de la insulina glargina puede verse afectado por la actividad física y otras variables.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad global de TOUJEO® 300U/ml (insulina glargina 300 unidades/ml) en dosis única diaria para el control glucémico fue comparada con la de Lantus (insulina glargina 100unidades/ml) en dosis única diaria, en estudios abiertos, con selección al azar, con control activo, y paralelos de una duración de hasta 26 semanas, incluyendo 546 pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y 2474 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (Tablas 1 y 2).

Los resultados de todas las pruebas clínicas con TOUJEO® 300U/ml indicaron que las reducciones de la línea basal de HbA1c al final de la prueba no fueron inferiores a las de Lantus. La proporción de pacientes que alcanzaron el valor de HbA1c objetivo (menor al 7%) fue similar en ambos grupos tratados. Las reducciones en el nivel de glucosa en plasma al final de la prueba con TOUJEO® 300U/ml fue similar a Lantus con una reducción más gradual durante el período de valoración con TOUJEO® 300U/ml.

El control glucémico fue similar cuando TOUJEO® 300U/ml fue administrado en dosis única diaria a la mañana o a la noche.

La flexibilidad del tiempo de administración (entre 3 horas antes o después de la hora de inyección usual del paciente) no tuvo efectos en el control glucémico.

El cambio principal en el peso corporal observado en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml fue de menos de 1kg al final del período de 6 meses.

El aumento en HbA1c no fue afectado por género, etnia, edad, duración de la diabetes (<10 años y ≥10 años), valor de línea basal de HbA1c (<8% o ≥8%) o la línea basal del índice de masa corporal (IMC).

El efecto de TOUJEO® 300U/ml en el riesgo de hipoglucemia fue comparado al de Lantus en pruebas clínicas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y diabetes mellitus de tipo 2 (Tabla 3).

En pacientes con diabetes tipo 2, los resultados de las pruebas clínicas demostraron que la incidencia de hipoglucemia severa y/o confirmada e hipoglucemia sintomática documentada fue menor en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con los pacientes tratados con Lantus.

La superioridad de TOUJEO® 300U/ml sobre Lantus para disminuir el riesgo de hipoglucemia severa y/o nocturna fue observada en pacientes tratados previamente con insulina basal en combinación con un producto

medicinal oral anti hipoglucémico (reducción de riesgo del 23%) o insulina a la hora de la comida (reducción del riesgo del 21%) durante el período desde la semana 9 hasta el final del período de estudio.

Tanto en pacientes pre-tratados con insulina así como en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, se observó una reducción del riesgo de hipoglucemia, y dicha reducción fue mayor durante las primeras 8 semanas del tratamiento.

Globalmente, estos efectos en el riesgo de hipoglucemia fueron observados consistentemente independientemente de la edad, género, IMC y duración de la diabetes (<10 años y ≥10 años) en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con pacientes tratados con Lantus.

En pacientes con diabetes tipo 1, la incidencia de hipoglucemia fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con los tratados con Lantus. Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia nocturna fue menor en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml de todas las categorías de hipoglucemia durante el período de iniciación, en comparación con los tratados con Lantus.

Tabla 1: Resultados de pruebas clínicas en diabetes mellitus de tipo 1.

Tratamiento de 26 semanas		
	TOUJEO® 300U/ml	Lantus
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida	
Número de sujetos tratados (mITT ^a)	273	273
HbA1c		
Media de línea basal	8,13	8,12
Cambio medio respecto del basal	-0,4	-0,44
Diferencia media ^b	0,04 [-0,098 a 0,185]	
FPG^c mmol/L		
Media de línea basal	10,32	11,06
Cambio de la media respecto del basal	-0,95	-1,14
Diferencia media	0,19 [-0,536 a 0,919]	
Dosis de insulina basal^d (U/kg)		
Media de línea basal	0,32	0,32
Cambio de la media respecto del basal	0,15	0,09
Dosis total de insulina (U/kg)		
Media de línea basal	0,64	0,64
Cambio de la media respecto del basal	0,19	0,10
Peso corporal^e (kg)		
Media de línea basal	81,89	81,80
Cambio de la media respecto del basal	0,46	1,02

^a mITT: Intención de tratar modificada

^b Diferencia de tratamiento: TOUJEO® 300U/ml – Lantus; [Intervalo de confianza: 95%]

^c Glucosa en plasma en ayunas

^d Cambio de la línea basal al mes 6 (caso observado)

^e Cambio respecto de la línea basal del último valor medio del tratamiento de 6 meses

Tabla 2: Resultados de pruebas clínicas en diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento de 26 semanas						
	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 a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti-Hiperglucémicos			
	Toujeo	Lantus	Toujeo	Lantus	Toujeo	Lantus
Número de pacientes tratados ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Línea basal media	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Cambio de la media respecto del basal	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferencia media ^b	-0,03 [-0,144 a 0,083]		-0,03 [-0,168 a 0,099]		0,04 [-0,090 a 0,174]	
FPG^c (mmol/l)						
Línea basal media	8,74	8,90	8,25	7,90	9,93	10,21
Cambio de la media respecto del basal	-1,63	-1,68	-1,03	-1,20	-3,41	-3,80
Diferencia media	0,05 [-0,293 a 0,386]		0,17 [-0,180 a 0,519]		0,39 [0,100 a 0,676]	
Dosis de insulina basal^d (U/kg)						
Línea basal media	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Cambio de la media respecto del basal	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Dosis total de insulina^d (U/kg)						
Línea basal media	1,19	1,19	-	-	-	-
Cambio de la media respecto de la línea basal	0,35	0,27	-	-	-	-
Peso corporal ^e (kg)						
Número de pacientes tratados ^a	404	400	403	405	432	430
Línea basal media	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Cambio de la media respecto de la línea basal	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

^a mITT: Intención de tratar modificada^b Diferencia de tratamiento: TOUJEO® 300U/ml – Lantus; [Intervalo de confianza: 95%]^c Glucosa en plasma en ayunas^d Cambio de la línea basal al mes 6 (caso observado)^e Cambio respecto de la línea basal del último valor medio del tratamiento de 6 meses**Tabla 3: Resumen de los episodios Hipoglucémicos del estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2.**

Población diabética	Diabetes mellitus tipo1 Pacientes previamente tratados con insulina basal	Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes previamente tratados con insulina basal	Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes no tratados previamente con insulina o insulina basal
----------------------------	---	--	--

Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida		Análogo de insulina a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti-Hiperglucémicos	
	Toujeo 300U/ml	Lantus	Toujeo 300U/ml	Lantus	Toujeo 300U/ml	Lantus
Incidencia (%) de Hipoglucemia severa ^a (n/N Total)						
Período completo de estudio ^e	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39; 1,23]		RR: 0,87 [0,48; 1,55]		RR: 0,82 [0,33; 2,00]	
Pacientes ≥65	0 (0/29)	11,5 (3/26)	6,3 (8/127)	8,4 (10/119)	1,0 (2/200)	1,9 (4/213)
	RR: No estimado		RR: 0,74 [0,30; 1,80]		RR: 0,64 [0,16; 2,54]	
Período de iniciación	3,3 (9/274)	5,1 (14/275)	1,5 (6/404)	2,7 (11/402)	0,2 (2/838)	0,5 (4/844)
	RR: 0,65 [0,29; 1,45]		RR: 0,54 [0,20; 1,45]		RR: 0,60 [0,15; 2,52]	
Incidencia (%) de Hipoglucemia severa o confirmada ^b (n/ N Total)						
Período completo de estudio	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]	
Pacientes ≥65	86,2 (25/29)	92,3 (24/26)	82,7 (105/127)	88,2 (105/119)	64,5 (129/200)	71,4 (152/213)
	RR: 0,91 [0,74;1,13]		RR: 0,94 [0,85; 1,05]		RR: 0,92 [0,80; 1,04]	
Período de iniciación	88,3 (242/274)	90,2 (248/275)	64,4 (260/404)	75,1 (302/402)	35,2 (295/838)	44,1 (372/844)
	RR: 0,98 [0,92;1,04]		RR: 0,86 [0,78;0,94]		RR: 0,80 [0,71;0,90]	
Incidencia (%) de Hipoglucemia nocturna ^d severa y/o confirmada (n/N Total)						
Período completo de estudio	68,6 (188/274)	70,2 (193/275)	44,6 (180/404)	57,5 (231/402)	22,9 (192/838)	31,4 (265/844)
	RR: 0,98 [0,88;1,09]		RR: 0,78 [0,68;0,89]		RR: 0,73 [0,62;0,85]	
Pacientes ≥65	62,1 (18/29)	61,5 (16/26)	43,3 (55/127)	63,9 (76/119)	24,5 (49/200)	34,3 (73/213)
	RR: 0,99 [0,61;1,61]		RR: 0,68 [0,53;0,86]		RR: 0,72 [0,53;0,98]	
Período de iniciación	46,7 (128/274)	57,1 (157/275)	26,2 (106/404)	33,3 (134/402)	10,1 (85/838)	17,1 (144/844)
	RR: 0,82 [0,70;0,96]		RR: 0,79 [0,64;0,98]		RR: 0,59 [0,46;0,76]	
Incidencia (%) de Hipoglucemia sintomática ^c a cualquier hora del día documentada (n/N Total)						
Período completo de estudio	85,0 (233/274)	83,6 (230/275)	70,0 (283/404)	77,9 (313/402)	39,7 (333/838)	46,2 (390/844)
	RR: 1,02 [0,95;1,09]		RR: 0,90 [0,83;0,98]		RR: 0,86 [0,77;0,96]	
Período de iniciación	78,1 (214/274)	77,1 (212/275)	49,5 (200/404)	61,7 (248/402)	21,2 (178/838)	28,3 (239/844)
	RR: 1,01 [0,93; 1,11]		RR: 0,80 [0,71;0,91]		RR: 0,75 [0,64;0,89]	

^a Hipoglucemia severa: episodio que requiere asistencia de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón, u otra acción de revitalización.

^b Cualquier Hipoglucemia y/o Hiperglucemia severa confirmada por valores de glucosa en plasma de ≤3,9 mmol/l.

^c Cualquier evento durante el cual los típicos síntomas de Hipoglucemia fueron acompañados por una concentración de glucosa en plasma medida de ≤3,9 mmol/l.

^d Hipoglucemia nocturna: episodio que tuvo lugar entre 00:00 y 05:59 horas.

° Período de tratamiento de 6 meses

*RR: relación de riesgo estimada, [Intervalo de confianza del 95%].

Adaptabilidad del tiempo de administración

La seguridad y eficacia de TOUJEO® 300U/ml administrado con un horario fijo o flexible fue también evaluada en 2 estudios clínicos con selección al azar, abiertos, de 3 meses de duración. Pacientes con diabetes tipo 2 (n=194) recibieron TOUJEO® 300U/ml una vez al día por la noche, o en cualquier momento del día (horario de administración fijo) o entre 3 horas antes o después del horario usual de administración (tiempo de administración flexible). El tiempo de administración flexible fue implementado al menos dos días por semana. El intervalo de tiempo entre 2 inyecciones varió entre 18 y 30 horas.

En ambos estudios la administración de TOUJEO® 300U/ml de única dosis diaria, con horario fijo o flexible, tuvo efectos similares en HbA1c, glucosa en plasma en ayunas (Fasting plasma glucose (FPG)) y glucosa en plasma auto-monitoreada (Self-monitored plasma glucose (SMPG)) pre-inyección promedio. Adicionalmente, no se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemia nocturna o en cualquier momento del día cuando se administró TOUJEO® 300U/ml con horario fijo o flexible (Tabla4).

Tabla 4: Tiempo de administración flexible en diabetes mellitus tipo 2.

Tratamiento	TOUJEO® 300U/ml		TOUJEO® 300U/ml	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti-Hiper glucémicos.	
Tiempo de administración	Fijado (cada 24 horas)	Flexible (cada 24 horas ±3 horas)	Fijado (cada 24 horas)	Flexible (cada 24 horas ±3 horas)
Número de sujetos tratados (población ITTa)	53	55	42	44
HbA1c (%) Línea basal (media) Cambio de la media respecto de la línea basal Diferencia de la media *	7,17 0,15 0,05 [-0,189 a 0,298]	7,21 0,21 0,05 [-0,189 a 0,298]	7,47 -0,25 0,13 [-0,152 a 0,415]	7,41 -0,12 0,13 [-0,152 a 0,415]
FPGb (mmol/L) Línea basal (media) Cambio de la media respecto de la línea basal Diferencia de media*	6,71 1,17 0,27 [-0,590 a 1,128]	7,33 1,44 0,27 [-0,590 a 1,128]	7,13 -0,25 -0,21 [-1,200 a 0,784]	7,08 -0,46 -0,21 [-1,200 a 0,784]
SMPGc pre-inyección(mmol/l) Línea basal (media) Cambio de la media respecto de la línea basal Diferencia de la media*	8,51 -0,45 0,39 [-0,241 a 1,016]	8,60 -0,06 0,39 [-0,241 a 1,016]	10,53 -1,33 0,23 [-0,576 a 1,039]	9,98 -1,10 0,23 [-0,576 a 1,039]
Incidencia (%) de cualquier Hipoglucemia (n/N Total) En cualquier momento del día	66,0 (33/53)	57,1 (32/56)	41,9 (18/43)	36,4 (16/44)
Hipoglucemia nocturna	22,6 (12/53)	26,8 (15/56)	23,3 (10/43)	15,9 (7/44)

* Diferencia en el tratamiento: TOUJEO® 300U/ml versus tiempo fijado de administración; [Intervalo de confianza de 95%].

a Intención de tratar

b FPG: Glucosa en plasma en ayunas

c SMPG pre-inyección promedio: glucosa en plasma auto monitoreada fue la glucosa medida por los pacientes en los 30 minutos luego de la inyección con insulina basal.

d Número (%) de pacientes con al menos un evento de hipoglucemia durante el período de estudio de 3 meses.

e La Hipoglucemia nocturna fue definida como hipoglucemia entre las 00:00 y 05:59 horas.

Anticuerpos

Los resultados de estudios comparando TOUJEO® 300U/ml y Lantus no indicaron diferencia alguna en los términos de desarrollo de anticuerpos anti-insulina, en eficacia, seguridad o dosis basal de insulina entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus.

Resultados de un estudio en la progresión de retinopatía diabética

Los efectos de la insulina glargina 100U/ml (única dosis diaria) en retinopatía diabética fueron evaluados en un estudio abierto controlado con NPH (NPH dos veces al día) de 5 años de duración en 1024 pacientes con diabetes tipo 2, en quienes se investigó por fotografía de fondo de ojo la progresión de retinopatía por 3 o más pasos en la escala del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (Early treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)). No se observaron diferencias significativas en la progresión de retinopatía diabética cuando se comparó insulina glargina 100U/ml con insulina NPH.

Estudio de seguridad y eficacia a largo plazo

El ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio multicéntrico, con selección al azar, diseño factorial de 2x2 llevado a cabo en 12537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración en la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o con diabetes mellitus de tipo 2 (tratados con ≤ 1 agente antidiabético oral) (88% de los pacientes). Los participantes fueron seleccionados al azar (1:1) para recibir insulina glargina 100 unidades/ml ($n=6264$), titulada para alcanzar un $FPG \leq 95 \text{ mg/dl}$ ($5,3 \text{ mM}$), o cuidado estándar ($n=6273$).

El primer resultado de eficacia co-primaria fue el tiempo hasta la primera muerte CV, infarto del miocardio no fatal (IM) o ataque no fatal, y el segundo resultado de eficacia co-primaria fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los efectos anteriores, o procedimiento de revascularización (coronaria, carótida o periférica), u hospitalización por falla del corazón.

Los puntos finales secundarios incluyeron todas las causas de mortalidad y un desenlace microvascular compuesto.

En comparación con la atención estándar, la Insulina glargina 100U/ml no alteró el riesgo relativo de enfermedades CV y mortalidad por CV. No hubo diferencias entre insulina glargina y la atención estándar para los dos criterios de evaluación co-primarios; para cualquier variable componente que abarque estos resultados; para mortalidad por todas las causas; o para el resultado microvascular compuesto.

La dosis media de insulina glargina 100U/ml era hacia el final del estudio de $0,42 \text{ U/kg}$. En la línea basal, los participantes tenían un valor medio de HbA_{1c} de $6,4\%$, y los valores medios de HbA_{1c} durante el tratamiento variaron entre $5,9$ y $6,4\%$ en el grupo de insulina glargina 100U/ml, y entre $6,2$ y $6,6\%$ en el grupo de cuidado estándar durante la duración del seguimiento.

La tasa de hipoglucemia severa (participantes afectados por 100 participantes en los años de exposición) fue de $1,05$ para insulina glargina 100U/ml y $0,30$ para el grupo de atención estándar y las tasas de hipoglucemia no severa confirmada fue de $7,71$ para insulina glargina 100U/ml y $2,44$ para el grupo de atención estándar. Durante el curso del estudio de 6 años, 42% del grupo de insulina glargina 100U/ml no experimentó ninguna hipoglucemia.

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

Poblaciones especiales

Género, raza

Los estudios clínicos de análisis de subgrupos basados en raza y género no indicaron ninguna diferencia de seguridad y eficacia entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus.

Personas mayores

En los estudios clínicos, un total de 716 pacientes (23% de la población para análisis de seguridad) con diabetes tipo 1 y tipo 2 tenían ≥ 65 años de edad y 97 (3%) tenían ≥ 75 años de edad. Los resultados del análisis de subgrupos basados en edad no indicaron ninguna diferencia en seguridad y eficacia entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus (ver "Posología" y "Reacciones adversas").

Deterioro renal

En los estudios clínicos, el análisis de subgrupos basados en el estado de la función renal (categorías de tasa de filtración glomerular basal estimada < 60 o ≥ 60 ml/min/1,73 m²) no indicó ninguna diferencia en seguridad y eficacia entre TOUJEO® y Lantus (Ver "Posología" y "Reacciones Adversas")

Peso corporal

En estudios clínicos, el análisis de los subgrupos basado en el peso corporal (índice de masa corporal de hasta 63kg/m²) no indicó ninguna diferencia en seguridad y eficacia entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus.

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 (Tabla 5)

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 notificaron hipoglucemia grave fue menor en pacientes del grupo de 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 frente a 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.

Tabla 5: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pediátrico (TOUJEO más insulina a la hora de la comida frente a LANTUS más insulina a la hora de la comida)

Tratamiento	TOUJEO® 300U/ml + insulina a la hora de la comida ^c	LANTUS + insulina a la hora de la comida ^c
Duración del tratamiento	26 semanas	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina de acción rápida	
Número de sujetos tratados (población ITT ^a)	233	230
HbA1c Línea basal (media) Cambio de la media respecto de la línea basal ^d Diferencia de la media ^b [Intervalo de confianza de 95%]	8,65 -0,399 0,004 [-0,172 a 0,179]	8,61 0,402 0,004 [-0,172 a 0,179]
FPG (Glucosa en plasma en ayunas) (mmol/L) Línea basal (media) Cambio de la media respecto de la línea basal Diferencia de media ^b [Intervalo de confianza de 95%]	11,25 -0,48 -0,014 [-1,030 a 1,002]	11,35 -0,52 -0,014 [-1,030 a 1,002]
^a Intención de tratar ^b Diferencia en el tratamiento: TOUJEO® 300U/ml versus LANTUS ^c "insulina a la hora de la comida" se refiere a insulina glulisina, insulina lispro o insulina aspart ^d El método de imputación múltiple (1000 imputaciones) se utiliza para abordar los valores que faltan en la población ITT Estimación combinada para media de mínimos cuadrados (LS) y se obtienen errores estándar (SE) combinando media de LS y SE a partir del análisis de la covarianza (ANCOVA) de los diferentes conjuntos de datos imputados, utilizando las fórmulas de Rubin Los modelos ANCOVA incluyen el efecto categórico fijo del grupo de tratamiento, el estrato aleatorizado del grupo de edad en la visita de detección (<12 years and ≥12 years), así como las covariables fijas continuas del valor basal de HbA1c.		

Los pacientes en el estudio pediátrico tuvieron una incidencia numéricamente menor de hipoglucemia grave con TOUJEO® que LANTUS (Tabla 6). Los datos de seguridad de los estudios clínicos no están disponibles para niños menores de 6 años.

Tabla 6: Número (%) de Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 experimentando al menos un Episodio de Hipoglucemia Grave en Ensayos Clínicos Pediátricos de 26 semanas

	TOUJEO® 300U/ml (N=233)	LANTUS (N=228)
Hipoglucemia Grave	14 (6%)	20 (8,8%)

Farmacocinética

Absorción, distribución

Luego de la inyección subcutánea de TOUJEO® en individuos sanos y pacientes diabéticos, los niveles séricos de insulina indicaron una menor y más prolongada absorción, resultando en un perfil tiempo-concentración sin picos, en comparación con Lantus. Las concentraciones fueron entonces coincidentes con el perfil de tiempo de actividad farmacodinámica de TOUJEO® 300 unidades/ml.

Los niveles del estado estacionario dentro del rango terapéutico fueron alcanzados luego de 3-4 días de administración diaria de TOUJEO® 300U/ml.

Luego de la administración subcutánea de TOUJEO® 300U/ml, la variación intra-individual, definida como el coeficiente de variación para la exposición de insulina durante 24 horas, fue baja en el estado estacionario (17,4%).

Biotransformación

Luego de la administración subcutánea de insulina glargina, esta es rápidamente metabolizada en el extremo carboxi terminal de la cadena Beta con formación de dos metabolitos activos M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). En plasma, el principal compuesto circulante es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de insulina glargina. Los descubrimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea con insulina glargina está principalmente basado en la exposición a M1. Insulina glargina y el metabolito M2 no fueron detectables en la vasta mayoría de los sujetos y, cuando fueron detectables, su concentración fue dependiente de la dosis administrada y de la formulación de insulina glargina.

Eliminación

Cuando fue administrada por vía intravenosa, la vida media de eliminación de insulina glargina y la de la insulina humana fueron comparables.

La vida media de M1, el metabolito predominante de TOUJEO® 300U/ml, luego de inyección subcutánea es de 18-19 horas independientemente de la dosis.

Población Pediátrica:

El análisis farmacocinético poblacional se llevó a cabo para TOUJEO sobre la base de 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 fue una covariable significativa que afectó al aclaramiento de TOUJEO. Después de ajustar el peso corporal, la exposición total (AUC) a TOUJEO en estado estacionario fue independiente de la edad.

MANEJO DE LA LAPICERA

Lea esto primero

TOUJEO® 300U/ml contiene 300 unidades/ml de insulina glargina

-Nunca reutilice agujas. Si lo hace puede obtener una dosis menor de la indicada o mayor (sobredosificación) ya que la aguja puede bloquearse.

-Nunca utilice una jeringa para retirar insulina de la lapicera. Si lo hace obtendrá demasiada insulina. La escala en la mayoría de las jeringas representa sólo la insulina no concentrada.

Información importante

Nunca comparta su lapicera, es sólo para usted.

Nunca use su lapicera si está dañada o si no está seguro de que esté funcionando correctamente.

Siempre lleve a cabo un test de seguridad.

Siempre lleve una lapicera y agujas de repuesto en caso de que se pierdan o dejen de funcionar.

Aprenda a inyectar

- Consulte con su médico, farmacéutico o enfermera sobre cómo inyectar, antes de usar la lapicera.
- Pida ayuda si tiene algún problema manejando la lapicera, por ejemplo, si tiene problemas de vista.

- Lea todas las instrucciones antes de usar la lapicera. Si no sigue todas estas instrucciones, puede dosificar una cantidad de insulina mayor o menor a la requerida.

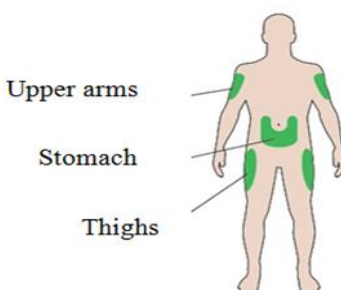
¿Necesita ayuda?

Si tiene alguna pregunta sobre la lapicera o su diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera o comuníquese con sanofi-aventis (ver datos correspondientes a su país al final de este prospecto)

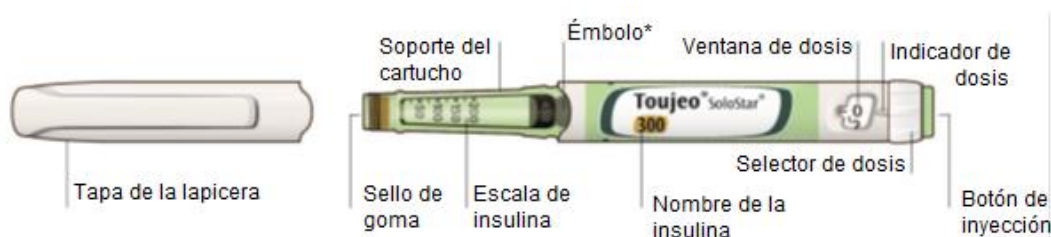
Otros elementos que necesitará:

- Una nueva aguja estéril (ver PASO 2)
- Algodón con alcohol.
- Un contenedor resistente a punción, para agujas y lapiceras usadas.

Sitios de inyección



Conozca su lapicera



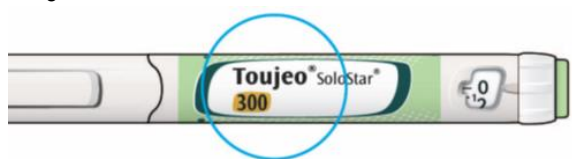
*No verá el émbolo hasta que haya inyectado varias dosis.

PASO 1: Revise su lapicera

Tome una lapicera nueva y retírela de la heladera por lo menos 1 hora antes de inyectarse. La insulina fría es más dolorosa al inyectar.

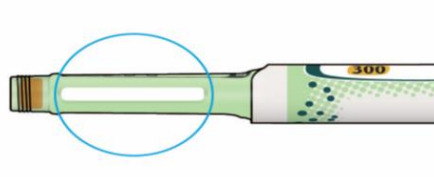
A Compruebe el nombre y la fecha de vencimiento en la etiqueta de su lapicera.

- Asegúrese que tiene la insulina correcta.
- Nunca utilice una lapicera luego de su fecha de vencimiento.



B Quite la tapa de la lapicera.**C Compruebe que la insulina esté clara.**

- No use la lapicera si la insulina se ve turbia, coloreada o contiene partículas.

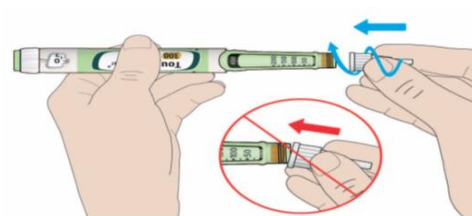
**D Limpie el sello de goma con un algodón con alcohol.****Si tiene otras lapiceras inyectables**

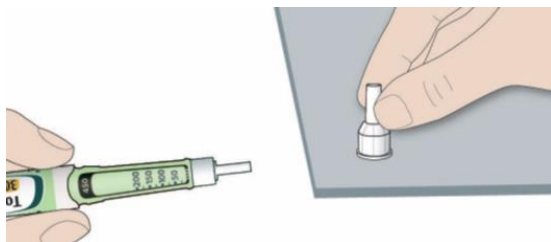
- Asegúrese que posee la medicación correcta, es especialmente importante si usted tiene otras lapiceras inyectables.

PASO 2: Coloque una nueva aguja

Siempre utilice una nueva aguja estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir el bloqueo de las agujas, la contaminación e infección.

Siempre use agujas de BD.

A Tome una nueva aguja y quite el sello protector.**B Mantenga la aguja alineada con la lapicera y enrósquela en la lapicera hasta que esté fija. No la apriete demasiado.****C Quite la tapa externa de la aguja. Guárdela para después.**



D Quite la capa interna de la aguja y descártela.



Manejo de las agujas

- Tenga cuidado al manipular las agujas , de ese modo se previenen las heridas e infecciones cruzadas.

PASO 3: Test de seguridad

Siempre realice un test de seguridad antes de cada inyección , esto es:

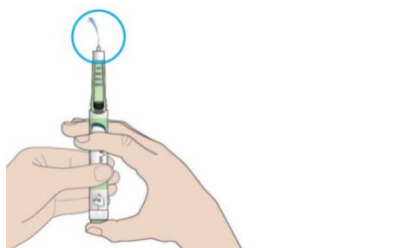
- comprobar que su lapicera y la aguja estén funcionando correctamente.
- asegurarse que usted utiliza la dosis correcta de insulina.

A Seleccione 3 UNIDADES torneando el selector de dosis hasta la marca entre 2 y 4.



B Presione el botón de inyección hasta el fondo.

- Cuando la insulina salga de la punta de la aguja, su lapicera está funcionando correctamente.



Si no aparece insulina:

- Puede necesitar repetir este paso hasta 3 veces hasta ver insulina.

- Si no sale insulina luego de la tercera vez, la aguja puede estar bloqueada. Si esto sucede:
 - cambie la aguja (ver PASO 6 y PASO 2).
 - luego repita el test de seguridad (PASO 3).
- No use su lapicera si todavía no aparece insulina en la punta de la aguja. Use una nueva lapicera.
- Nunca utilice una jeringa para retirar insulina de su lapicera.

Si ve alguna burbuja de aire

- Puede ver burbujas de aire en la insulina. Esto es normal, no le hará daño.

PASO 4: Seleccione la dosis

Nunca seleccione una dosis o presione el botón de inyección sin la aguja colocada. Esto puede dañar su lapicera.

A Asegúrese que su aguja está colocada y que la dosis seteada es '0'.



B Gire el selector de dosis hasta que el indicador se alinee con su dosis.

- Si se pasa de su dosis, puede girar hacia atrás.
- Si no hay suficientes unidades en la lapicera para su dosis, el selector se frenará en el número de unidades que quedan.
- Si no puede seleccionar su dosis prescrita completa, divida la dosis en dos inyecciones o utilice una nueva lapicera.



Cómo leer la ventana de dosis

Los números pares se muestran alineados con el indicador de dosis.



30 unidades seleccionadas

Los números impares se muestran como una línea entre los números pares.



29 unidades seleccionadas

Unidades de insulina en su lapicera

- Su lapicera contiene un total de 450 unidades de insulina. Usted puede seleccionar dosis de 1 a 80 unidades en pasos de una unidad. Cada lapicera contiene más de una dosis.
- Usted puede ver cuántas unidades de insulina quedan aproximadamente mirando dónde se encuentra el émbolo en la escala de insulina.

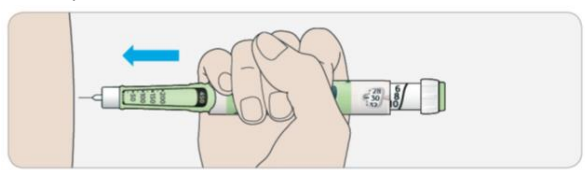
PASO 5: Inyección de la dosis

Si le resulta difícil presionar el botón de inyección, no lo fuerce ya que puede romper su lapicera. Vea debajo la sección para ayuda.

A Seleccione un lugar para inyectar como se muestra en la figura arriba.

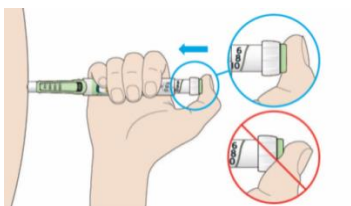
B Presione la aguja en su piel como le ha indicado su médico, farmacéutico o enfermera.

- Todavía no toque el botón de inyección.



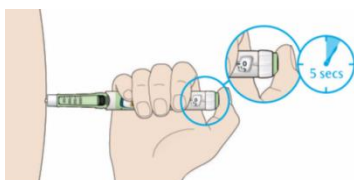
C Coloque su pulgar en el botón de inyección. Luego presione totalmente y sostenga.

- No presione en ángulo – su pulgar puede bloquear el selector de dosis para el giro.



D Mantenga el botón de inyección sostenido y cuando vea "0" en la ventana de dosis, lentamente cuente hasta 5.

- Esto garantizará que usted reciba la dosis completa.



E Luego de sostener y contar lentamente hasta 5, suelte el botón de inyección. Luego retire la aguja de su piel.

Si le resulta difícil presionar el botón:

- Cambie la aguja (ver PASO 6 y PASO 2) y luego haga un test de seguridad (ver PASO 3).
- Si todavía lo encuentra difícil, utilice una nueva lapicera.
- Nunca use una jeringa para retirar insulina de su lapicera.

PASO 6: Retire y elimine la aguja.

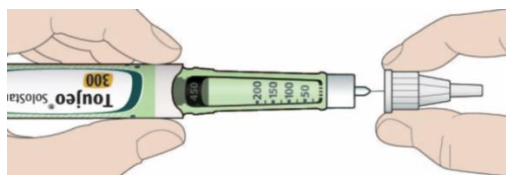
Tenga cuidado al manipular agujas – de ese modo podrá prevenir heridas e infecciones cruzadas.

Nunca coloque la tapa interna de la aguja nuevamente.

A Tome la parte más ancha de la tapa externa de la aguja. Mantenga la aguja derecha y colóquela dentro de la tapa externa de la aguja.

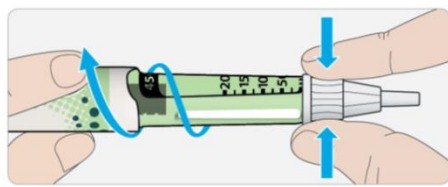
Luego presione firmemente.

- La aguja puede perforar la tapa si se coloca en ángulo (inclinada).



B Tome y apriete la parte más ancha de la tapa externa de la aguja. Gire su lapicera varias veces con su otra mano para quitar la aguja.

- Intente nuevamente si la aguja no sale en la primera vez.

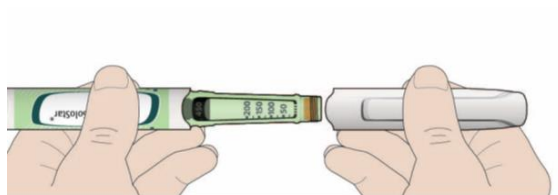


C Tire la aguja usada en un contenedor resistente a punción, o como le haya indicado su médico o farmacéutico



D Coloque la tapa de la lapicera nuevamente

- No vuelva a colocar la lapicera en la heladera.



Utilice por

- Sólo usar su lapicera por hasta 6 semanas luego de su primer uso.

¿Cómo conservar su lapicera?

Antes del primer uso

- Mantenga las lapiceras nuevas en la heladera, entre 2 y 8 °C.
- No las congele.

Luego del primer uso

- Mantenga su lapicera a temperatura ambiente.
- Nunca coloque nuevamente su lapicera en la heladera.
- Nunca almacene su lapicera con la aguja puesta.
- Guarde su lapicera con la tapa puesta.

Tenga cuidado con su lapicera

Manipule con cuidado su lapicera

- No tire su lapicera ni la golpee contra superficies duras.
- Si piensa que su lapicera puede estar dañada, no intente repararla, use una nueva.

Proteja su lapicera del polvo y la suciedad

- Puede limpiar la parte externa de la lapicera con un paño húmedo. No remoje, lave ni lubrique su lapicera, esto puede dañarla.

Descarte la lapicera

- Retire la aguja antes de tirar la lapicera.
- Tire la lapicera usada tal como le indicó su médico o farmacéutico.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: **sanofi-aventis de Chile S.A.**

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 2 3340 8400.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC) AL 2 635 3800.