



Toujeo®

insulina glargina 300U/mL

PANAMÁ, DOMINICAN REPUBLIC, EL SALVADOR, GUATEMALA, HONDURAS, NICARAGUA,
ECUADOR, COSTA RICA, ISLAS: TRINIDAD Y TOBAGO, SAINT-MARTIN, JAMAICA

MONOGRAFÍA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toujeo® 300 U/ml

Solución para inyección, en Lapicera/Pluma dosificadora prellenada (con cartucho de 1,5 ml) descartable.

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.

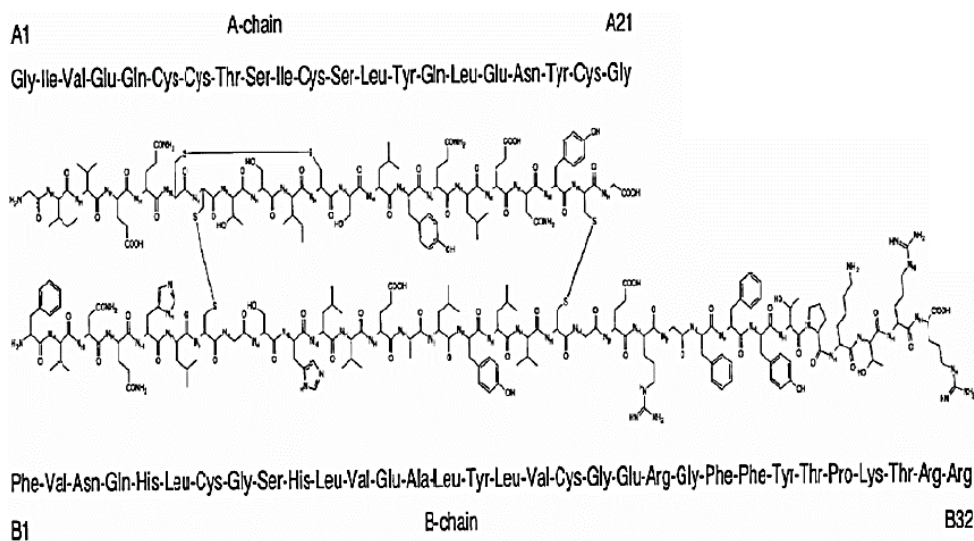
* La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

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

Insulina glargina

(21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg- insulina humana o 21^A-Gly-31^B-32^B-Di-Arg – insulina humana)
Análogo recombinante de la insulina humana.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE INSULINA GLARGINA – HOE901



3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución incolora y transparente.

MONOGRAFÍA

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.

MONOGRAFÍA

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 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 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 hiper glucemias (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

MONOGRAFÍA

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 (ver sección 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 han sido específicamente diseñadas para Toujeo y no es necesario un reajuste de dosis para cada pluma.

Antes de utilizar Toujeo SoloStar 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.

Toujeo no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada Toujeo SoloStar 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

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.

MONOGRAFÍA

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

MONOGRAFÍA

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 (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 de 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”.

MONOGRAFÍA

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 antihiperglucemiantes, 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.

MONOGRAFÍA

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	

MONOGRAFÍA

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

Se puede producir una lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de un mismo área de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

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

MONOGRAFÍA

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.

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.

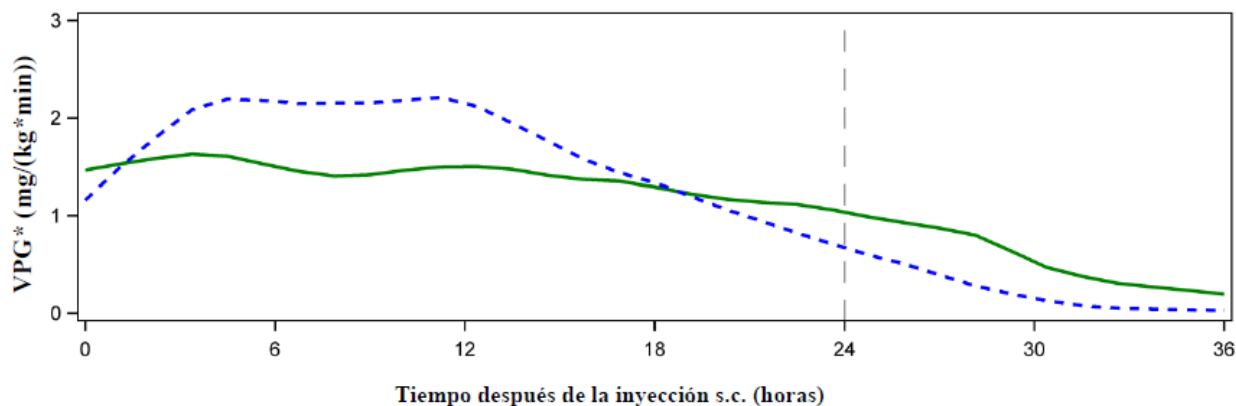
Tal y como se ha observado en estudios de clamp euglucémicos en pacientes con diabetes tipo 1, el efecto hipoglucemiante de Toujeo fue más estable y prolongado que el de la insulina glargina 100 unidades/ml después de una inyección subcutánea. En la Figura 1 se muestran los resultados de un estudio cruzado 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

MONOGRAFÍA

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



Tratamiento: — Toujeo 0,4 unids/kg - - - Insulina glargina (100 unids/ml) 0,4 unids/kg

*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

MONOGRAFÍA

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 \geq 10 años), el nivel de HbA1c en el momento inicial (<8 % o \geq 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 antihiperglucemiantes 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 antihiperglucemiantes 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 \geq 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 ^a)	273	273
HbA1c		
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)		

MONOGRAFÍA

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>		<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>		<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	
	Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina basal		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)						

MONOGRAFÍA

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

MONOGRAFÍA

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 mm), 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%

MONOGRAFÍA

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.

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.

MONOGRAFÍA

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

TOUJEO® 300 U/ml

Cada mililitro contiene:

Principio activo:

10,91 mg de insulina glargina, que corresponden a 300 U de insulina glargina.

Excipientes:

Zinc 90 µg,

m-cresol 2,7 mg,

glicerol al 85% 20 mg;

ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajuste del pH y agua para inyección.

El pH de la solución es 4,0.

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.

Abierta/en uso:

No permita que la insulina se congele; deséchela si se congela.

La pluma precargada abierta debe desecharse tras 42 días (6 semanas) desde su primer uso. La pluma precargada abierta de TOUJEO® debe mantenerse alejada de la luz y el calor directos, a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C [86 °F]).

Estas condiciones de almacenamiento se resumen en la siguiente tabla:

	No en uso (cerrada) Refrigerada	En uso (abierta) (Consulte la temperatura abajo)
Pluma precargada	Hasta la fecha de expiración	42 días (6 semanas) Solo a temperatura ambiente (No refrigere)

MONOGRAFÍA

6.4 Precauciones especiales de conservación

Lapicera/Pluma precargada cerrada/no usada

TOUJEO® debe almacenarse entre +2°C (36 °F) y +8°C (46 °F) (en un refrigerador) y protegido de la luz. No permita que la insulina se congele; deséchela si se congela.

No coloque TOUJEO® cerca del congelador, ni de un paquete congelado.

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

Solución para inyección en lapicera/pluma dosificadora pre-llenada (con cartucho con 1,5ml) descartable

1 lapicera/pluma x 450 unidades/1,5 ml

3 lapiceras/plumas x 450 unidades /1,5 ml.

5 lapiceras/plumas x 450 unidades /1,5 ml

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

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, 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 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.
- 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

MONOGRAFÍA

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).

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE CADUCIDAD INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado en Alemania por: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Alemania

IMP./ DISTR.:

Representante exclusivo en Paraguay: **Sanofi-Aventis Paraguay S.A.**: Av. Costanera y Calle 3 – Parque Barrail. Asunción – Paraguay. Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S. N°: 22016-01-MB. Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°:4.372. VENTA BAJO RECETA. EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800. Importado de: sanofi-aventis de Panamá S.A. En caso de reporte de evento adverso o reclamo relacionado al producto, comunicarse al (021) 288 1000.

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá. Venta bajo fórmula médica. Reg. San.

sanofi-aventis del Ecuador S.A., Av. Shyris N-3727 y Naciones Unidas, Edificio Silva Núñez; Quito-Ecuador. Venta con receta médica. Medicamento innovador. Medicamento Biotecnológico.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

Reg. San. **Bolivia**: II-58782/2016. Distribuido por Quimiza Ltda. Q.F. Maysa Claros Paz. Venta bajo receta médica.

Importado y Distribuido en Venezuela por **sanofi-aventis de Venezuela S.A.** RIF J-30308848-1. CPE Reg. San. EF.: Farm. Patroc.: Dra. Sandra Carrillo. Con Prescripción Facultativa.

SmPC EMA 04-Febrero-2020

Fecha de revisión: Marzo 2020.

REFERENCIA

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) – Resumen de las Características del Producto.

TOUJEO. Fecha de última actualización 04/02/2020.

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_en.pdf



Toujeo[®]

insulina glargina 300U/mL

ISLAS: TRINIDAD Y TOBAGO, SAINT-MARTIN, JAMAICA

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Toujeo® 300 U/ml

Solution for injection in prefilled dosing pen (with cartridge of 1.5 mL), disposable.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 300 units insulin glargine* (equivalent to 10.91 mg).

SoloStar pen

Each pen contains 1.5 ml of solution for injection, equivalent to 450 units.

* Insulin glargine is produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli*.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 6 years.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Toujeo is a basal insulin for once-daily administration at any time of the day, preferably at the same time every day.

The dose regimen (dose and timing) should be adjusted according to individual response.

In type 1 diabetes mellitus, Toujeo must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements.

In patients with type 2 diabetes mellitus, Toujeo can also be given together with other anti-hyperglycaemic medicinal products.

The potency of this medicinal product is stated in units. These units are exclusive to Toujeo and are not the same as IU or the units used to express the potency of other insulin analogues (see section 5.1).

Flexibility in dosing time

When needed, patients can administer Toujeo up to 3 hours before or after their usual time of administration (see section 5.1).

Patients who forget a dose, should be advised to check their blood sugar and then resume their usual once-daily dosing schedule. Patients should be informed not to inject a double dose to make up for a forgotten dose.

Initiation

Patients with type 1 diabetes mellitus

Toujeo is to be used once-daily with meal-time insulin and requires individual dose adjustments.

Patients with type 2 diabetes mellitus

The recommended daily starting dose is 0.2 units/kg followed by individual dose adjustments.

Switch between insulin glargine 100 units/ml and Toujeo

Insulin glargine 100 units/ml and Toujeo are not bioequivalent and are not directly interchangeable.

- When switching from insulin glargine 100 units/ml to Toujeo, this can be done on a unit-to-unit basis, but a higher Toujeo dose (approximately 10-18%) may be needed to achieve target ranges for plasma glucose levels.
- When switching from Toujeo to insulin glargine 100 units/ml, the dose should be reduced (approximately by 20%) to reduce the risk of hypoglycaemia.

Close metabolic monitoring is recommended during the switch and in the initial weeks thereafter.

Switch from other basal insulins to Toujeo

When switching from a treatment regimen with an intermediate or long-acting insulin to a regimen with Toujeo, a change of the dose of the basal insulin may be required and the concomitant anti-hyperglycaemic treatment may need to be adjusted (dose and timing of additional regular insulins or fast-acting insulin analogues or the dose of non-insulin anti-hyperglycaemic medicinal products).

- Switching from once-daily basal insulins to once-daily Toujeo can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose.
- Switching from twice-daily basal insulins to once-daily Toujeo, the recommended initial Toujeo dose is 80% of the total daily dose of basal insulin that is being discontinued.

Patients with high insulin doses because of antibodies to human insulin may experience an improved insulin response with Toujeo.

Close metabolic monitoring is recommended during the switch and in the initial weeks thereafter.

With improved metabolic control and resulting increase in insulin sensitivity a further adjustment in dose regimen may become necessary. Dose adjustment may also be required, for example, if the patient's weight or life-style changes, if there is a change in the timing of insulin dose or if other circumstances arise that increase susceptibility to hypo-or hyperglycaemia (see section 4.4).

Switch from Toujeo to other basal insulins

Medical supervision with close metabolic monitoring is recommended during the switch and in the initial weeks thereafter.

Please refer to the prescribing information of the medicinal product to which the patient is switching.

Special populations

Toujeo can be used in elderly people, renal and hepatic impaired patients, and children and adolescents from the age of 6 years.

Elderly population (≥65 years old)

In the elderly, progressive deterioration of renal function may lead to a steady decrease in insulin requirements (see section 4.8 and 5.1).

Renal impairment

In patients with renal impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced insulin metabolism (see section 4.8).

Hepatic impairment

In patients with hepatic impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin metabolism.

Paediatric population

Toujeo can be used in adolescents and children from the age of 6 years based on the same principles as for adult patients (see sections 5.1 and 5.2). When switching basal insulin to Toujeo, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis, in order to minimize the risk of hypoglycaemia (see section 4.4).

The safety and efficacy of Toujeo in children below 6 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

Toujeo is for subcutaneous use only.

Toujeo is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the deltoid or the thigh. Injection sites must be rotated within a given injection area from one injection to the next (see section 4.8).

Toujeo must not be administered intravenously. The prolonged duration of action of Toujeo is dependent on its injection into subcutaneous tissue. Intravenous administration of the usual subcutaneous dose could result in severe hypoglycaemia.

Toujeo must not be used in insulin infusion pumps.

Toujeo is available in two pre-filled pens. The dose window shows the number of units of Toujeo to be injected. The Toujeo SoloStar pre-filled pens have been specifically designed for Toujeo and no dose re-calculation is required for either pen.

Before using Toujeo SoloStar pre-filled pen pre-filled pen, the instructions for use included in the package leaflet must be read carefully (see section 6.6).

With Toujeo SoloStar pre-filled pen, a dose of 1-80 units per single injection, in steps of 1 unit, can be injected.

Toujeo must not be drawn from the cartridge of the Toujeo SoloStar pre-filled pen into a syringe or severe overdose can result (see section 4.4, 4.9 and 6.6).

A new sterile needle must be attached before each injection. Re-use of needles increases the risk of blocked needles which may cause underdosing or overdosing (see section 4.4 and 6.6).

To prevent possible transmission of disease, insulin pens should never be used for more than one person, even when the needle is changed (see section 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Toujeo is not the insulin of choice for the treatment of diabetic ketoacidosis. Instead, regular insulin administered intravenously is recommended in such cases.

In case of insufficient glucose control or a tendency to hyper- or hypoglycaemic episodes, the patient's adherence to the prescribed treatment regimen, injection sites and proper injection technique and all other relevant factors must be reviewed before dose adjustment is considered.

Hypoglycaemia

The time of occurrence of hypoglycaemia depends on the action profile of the insulins used and may, therefore, change when the treatment regimen is changed.

Particular caution should be exercised, and intensified blood glucose monitoring is advisable in patients in whom hypoglycaemic episodes might be of particular clinical relevance, such as in patients with significant stenosis of the coronary arteries or of the blood vessels supplying the brain (risk of cardiac or cerebral complications of hypoglycaemia) as well as in patients with proliferative retinopathy, particularly if not treated with photocoagulation (risk of transient amaurosis following hypoglycaemia).

Patients should be aware of circumstances where warning symptoms of hypoglycaemia are diminished. The warning symptoms of hypoglycaemia may be changed, be less pronounced or be absent in certain risk groups. These include patients:

- in whom glycaemic control is markedly improved,
- in whom hypoglycaemia develops gradually,
- who are elderly,
- after transfer from animal insulin to human insulin,
- in whom an autonomic neuropathy is present,
- with a long history of diabetes,
- suffering from a psychiatric illness,
- receiving concurrent treatment with certain other medicinal products (see section 4.5).

Such situations may result in severe hypoglycaemia (and possibly loss of consciousness) prior to the patient's awareness of hypoglycaemia.

The prolonged effect of insulin glargine may delay recovery from hypoglycaemia.

If normal or decreased values for glycated haemoglobin are noted, the possibility of recurrent, unrecognised (especially nocturnal) episodes of hypoglycaemia must be considered.

Adherence of the patient to the dose and dietary regimen, correct insulin administration and awareness of hypoglycaemia symptoms are essential to reduce the risk of hypoglycaemia. Factors increasing the susceptibility to hypoglycaemia require particularly close monitoring and may necessitate dose adjustment. These factors include:

- change in the injection area,
- improved insulin sensitivity (e.g., by removal of stress factors),
- unaccustomed, increased or prolonged physical activity,
- intercurrent illness (e.g. vomiting, diarrhoea),
- inadequate food intake,
- missed meals,

- alcohol consumption,
- certain uncompensated endocrine disorders, (e.g. in hypothyroidism and in anterior pituitary or adrenocortical insufficiency),
- concomitant treatment with certain other medicinal products (see section 4.5).

Switch between insulin glargine 100 units/ml and Toujeo

Since insulin glargine 100 units/ml and Toujeo are not bioequivalent and are not interchangeable, switching may result in the need for a change in dose and should only be done under strict medical supervision (see section 4.2).

Switch between other insulins and Toujeo

Switching a patient between another type or brand of insulin and Toujeo should be done under strict medical supervision. Changes in strength, brand (manufacturer), type (regular, NPH, lente, long-acting, etc.), origin (animal, human, human insulin analogue) and/or method of manufacture may result in the need for a change in dose (see section 4.2).

Intercurrent illness

Intercurrent illness requires intensified metabolic monitoring. In many cases urine tests for ketones are indicated, and often it is necessary to adjust the insulin dose. The insulin requirement is often increased. Patients with type 1 diabetes must continue to consume at least a small amount of carbohydrates on a regular basis, even if they are able to eat only little or no food, or are vomiting etc. and they must never omit insulin entirely.

Insulin antibodies

Insulin administration may cause insulin antibodies to form. In rare cases, the presence of such insulin antibodies may necessitate adjustment of the insulin dose in order to correct a tendency to hyper- or hypoglycaemia.

Combination of Toujeo with pioglitazone

Cases of cardiac failure have been reported when pioglitazone was used in combination with insulin, especially in patients with risk factors for development of cardiac heart failure. This should be kept in mind if treatment with the combination of pioglitazone and Toujeo is considered. If the combination is used, patients should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain and oedema. Pioglitazone should be discontinued if any deterioration in cardiac symptoms occurs.

Medication errors prevention

Medication errors have been reported in which other insulins, particularly rapid-acting insulins, have been accidentally administered instead of long-acting insulins. Insulin label must always be checked before each injection to avoid medication errors between Toujeo and other insulins (see section 6.6).

To avoid dosing errors and potential overdose, the patients must be instructed to never use a syringe to remove Toujeo (insulin glargine 300 units/ml) from the Toujeo SoloStar pre-filled pen or Toujeo DoubleStar pre-filled pen (see section 4.9 and 6.6).

A new sterile needle must be attached before each injection. Patients must also be instructed to not re-use needles. Re-use of needles increases the risk of blocked needles which may cause underdosing or overdosing. In the event of blocked needle, the patients must follow the instructions described in Step 3 of the Instructions for Use accompanying the package leaflet (see section 6.6).

Patients must visually verify the number of selected units on the dose counter of the pen. Patients who are blind or have poor vision should be instructed to get help/assistance from another person who has good vision and is trained in using the insulin device.

See also section 4.2 under “Method of administration”.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, i.e. it is essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

A number of substances affect glucose metabolism and may require dose adjustment of insulin glargine.

Substances that may enhance the blood-glucose-lowering effect and increase susceptibility to hypoglycaemia include anti-hyperglycaemic medicinal products, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, disopyramide, fibrates, fluoxetine, monoamine oxidase (MAO) inhibitors, pentoxifylline, propoxyphene, salicylates and sulfonamide antibiotics.

Substances that may reduce the blood-glucose-lowering effect include corticosteroids, danazol, diazoxide, diuretics, glucagon, isoniazid, oestrogens and progestogens, phenothiazine derivatives, somatropin, sympathomimetic medicinal products (e.g. epinephrine [adrenaline], salbutamol, terbutaline), thyroid hormones, atypical antipsychotic medicinal products (e.g. clozapine and olanzapine) and protease inhibitors.

Beta-blockers, clonidine, lithium salts or alcohol may either potentiate or weaken the blood-glucose-lowering effect of insulin. Pentamidine may cause hypoglycaemia, which may sometimes be followed by hyperglycaemia.

In addition, under the influence of sympatholytic medicinal products such as beta-blockers, clonidine, guanethidine and reserpine, the signs of adrenergic counter-regulation may be reduced or absent.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no clinical experience with use of Toujeo in pregnant women.

For insulin glargine no clinical data on exposed pregnancies from controlled clinical studies are available. A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes with a medicinal product containing insulin glargine 100 units/ml) indicate no specific adverse effects on pregnancy and no specific malformative nor fetoneonatal toxicity of insulin glargine.

Animal data do not indicate reproductive toxicity.

The use of Toujeo may be considered during pregnancy, if clinically needed.

It is essential for patients with pre-existing or gestational diabetes to maintain good metabolic control throughout pregnancy to prevent adverse outcomes associated with hyperglycaemia. Insulin requirements may decrease during the first trimester and generally increase during the second and third trimesters. Immediately after delivery, insulin requirements decline rapidly (increased risk of hypoglycaemia). Careful monitoring of glucose control is essential.

Breast-feeding

It is unknown whether insulin glargine is excreted in human milk. No metabolic effects of ingested insulin glargine on the breast-fed newborn/infant are anticipated since insulin glargine as a peptide is digested into aminoacids in the human gastrointestinal tract.

Breast-feeding women may require adjustments in insulin dose and diet.

Fertility

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The patient's ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycaemia or hyperglycaemia or, for example, as a result of visual impairment. This may constitute a risk in situations where these abilities are of special importance (e.g. driving a car or using machines).

Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia whilst driving. This is particularly important in those who have reduced or absent awareness of the warning symptoms of hypoglycaemia or have frequent episodes of hypoglycaemia. It should be considered whether it is advisable to drive or use machines in these circumstances.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The following adverse reactions were observed during clinical studies conducted with Toujeo (see section 5.1) and during clinical experience with insulin glargine 100 units/ml.

Hypoglycaemia, in general the most frequent adverse reaction of insulin therapy, may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement.

Tabulated list of adverse reactions

The following related adverse reactions from clinical investigations are listed below by system organ class and in order of decreasing incidence (very common: $\geq 1/10$; common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$; uncommon: $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; rare: $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; very rare: $< 1/10,000$; not known: cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA system organ classes	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Immune system disorders				Allergic reactions		
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia					
Nervous system disorders					Dysgeusia	
Eyes disorders				Visual impairment Retinopathy		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Lipohypertrophy	Lipoatrophy			Cutaneous amyloidosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders					Myalgia	
General disorders and administration site conditions		Injection site reactions		Oedema		

Description of selected adverse reactions

Metabolism and nutrition disorders

Severe hypoglycaemic attacks, especially if recurrent, may lead to neurological damage. Prolonged or severe hypoglycaemic episodes may be life-threatening.

In many patients, the signs and symptoms of neuroglycopenia are preceded by signs of adrenergic counter-regulation. Generally, the greater and more rapid the decline in blood glucose, the more marked is the phenomenon of counter-regulation and its symptoms.

Immune system disorders

Immediate-type allergic reactions to insulin are rare. Such reactions to insulin (including insulin glargine) or the excipients may, for example, be associated with generalised skin reactions, angio-oedema, bronchospasm, hypotension and shock, and may be life-threatening. In Toujeo clinical studies in adult patients, the incidence of allergic reactions was similar in Toujeo-treated patients (5.3%) and insulin glargine 100 units/ml-treated patients (4.5%).

Eyes disorders

A marked change in glycaemic control may cause temporary visual impairment, due to temporary alteration in the turgidity and refractive index of the lens.

Long-term improved glycaemic control decreases the risk of progression of diabetic retinopathy. However, intensification of insulin therapy with abrupt improvement in glycaemic control may be associated with temporary worsening of diabetic retinopathy. In patients with proliferative retinopathy, particularly if not treated with photocoagulation, severe hypoglycaemic episodes may result in transient amaurosis.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Lipodystrophy and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions.

General disorders and administration site conditions

Injection site reactions include redness, pain, itching, hives, swelling, or inflammation. Most minor reactions to insulins at the injection site usually resolve in a few days to a few weeks. In Toujeo clinical studies in adult patients, the incidence of injection site reactions was similar in Toujeo-treated patients (2.5%) and insulin glargine 100 units/ml-treated patients (2.8%).

Rarely, insulin may cause oedema particularly if previously poor metabolic control is improved by intensified insulin therapy.

Paediatric population

Safety and efficacy of Toujeo have been demonstrated in a study in children aged 6 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population (see section 5.1). Clinical study safety data are not available for children under 6 years.

Other special populations

Based on the results from clinical studies, the safety profile of Toujeo in elderly patients and in patients with renal impairment was similar to that of the overall population (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

Symptoms

Insulin overdose may lead to severe and sometimes long-term and life-threatening hypoglycaemia.

Management

Mild episodes of hypoglycaemia can usually be treated with oral carbohydrates. Adjustments in dose of the medicinal product, meal patterns, or physical activity may be needed.

More severe episodes with coma, seizure, or neurologic impairment may be treated with intramuscular/subcutaneous glucagon or concentrated intravenous glucose. Sustained carbohydrate

intake and observation may be necessary because hypoglycaemia may recur after apparent clinical recovery.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, insulins and analogues for injection, long-acting.
ATC Code: A10A E04.

Mechanism of action

The primary activity of insulin, including insulin glargine, is regulation of glucose metabolism. Insulin and its analogues lower blood glucose levels by stimulating peripheral glucose uptake, especially by skeletal muscle and fat, and by inhibiting hepatic glucose production. Insulin inhibits lipolysis in the adipocyte, inhibits proteolysis and enhances protein synthesis.

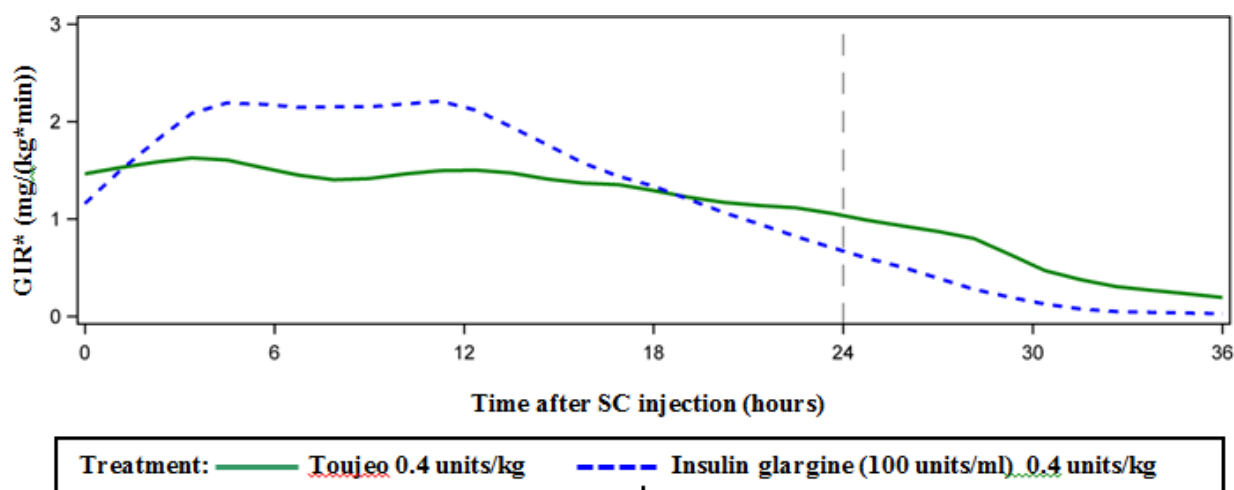
Pharmacodynamic effects

Insulin glargine is a human insulin analogue designed to have a low solubility at neutral pH. At pH 4, insulin glargine is completely soluble. After injection into the subcutaneous tissue, the acidic solution is neutralised leading to formation of a precipitate from which small amounts of insulin glargine are continuously released.

As observed in euglycaemic clamp studies in patients with type 1 diabetes, the glucose lowering effect of Toujeo was more stable and prolonged in comparison with insulin glargine 100 units/ml after subcutaneous injection. Figure 1 shows results from a cross-over study in 18 patients with type 1 diabetes conducted for a maximum of 36 hours after injection. The effect of Toujeo was beyond 24 hours (up to 36 hours) at clinically relevant doses.

The more sustained release of insulin glargine from the Toujeo precipitate compared to insulin glargine 100 units/ml is attributable to the reduction of the injection volume by two thirds that results in a smaller precipitate surface area.

Figure 1: Activity profile at steady state in patients with type 1 diabetes in a 36-hour euglycaemic clamp study



*GIR: Glucose infusion rate: determined as amount of glucose infused to maintain constant plasma glucose levels (hourly mean values). The end of the observation period was 36 hours.

Insulin glargine is metabolised into 2 active metabolites M1 and M2 (see section 5.2).

Insulin receptor binding: *In vitro* studies indicate that the affinity of insulin glargine and its metabolites M1 and M2 for the human insulin receptor is similar to the one of human insulin.

IGF-1 receptor binding: The affinity of insulin glargine for the human IGF-1 receptor is approximately 5 to 8-fold greater than that of human insulin (but approximately 70 to 80-fold lower than the one of IGF-1), whereas M1 and M2 bind the IGF-1 receptor with slightly lower affinity compared to human insulin.

The total therapeutic insulin concentration (insulin glargine and its metabolites) found in type 1 diabetic patients was markedly lower than what would be required for a half maximal occupation of the IGF-1 receptor and the subsequent activation of the mitogenic-proliferative pathway initiated by the IGF-1 receptor. Physiological concentrations of endogenous IGF-1 may activate the mitogenic-proliferative pathway; however, the therapeutic concentrations found in insulin therapy, including in Toujeo therapy, are considerably lower than the pharmacological concentrations required to activate the IGF-1 pathway.

In a clinical pharmacology study, intravenous insulin glargine and human insulin have been shown to be equipotent when given at the same doses.

As with all insulins, the time course of action of insulin glargine may be affected by physical activity and other variables.

Clinical efficacy and safety

The overall efficacy and safety of Toujeo (insulin glargine 300 units/ml) once-daily on glycaemic control was compared to that of once-daily insulin glargine 100 units/ml in open-label, randomised, active-control, parallel studies of up to 26 weeks of duration, including 546 patients with type 1 diabetes mellitus and 2,474 patients with type 2 diabetes mellitus (Table 1 and 2).

Results from all clinical trials with Toujeo indicated that reductions in HbA1c from baseline to end of trial were non-inferior to insulin glargine 100 units/ml. Plasma glucose reductions at the end of the trial with Toujeo were similar to insulin glargine 100 units/ml with a more gradual reduction during the titration period with Toujeo. Glycaemic control was similar when Toujeo was administered once daily in the morning or in the evening.

Improvement in HbA1C was not affected by, gender, ethnicity, age, diabetes duration (<10 years and ≥ 10 years), HbA1c value at baseline (<8% or $\geq 8\%$) or baseline body mass index (BMI).

At the end of these treat-to-target trials, depending on the patient population and concomitant therapy, a 10-18% higher dose was observed in the Toujeo group than in the comparator group (Table 1 and 2).

Results from clinical trials demonstrated that the incidence of confirmed hypoglycaemia (at any time of the day and nocturnal) was lower in patients treated with Toujeo compared to insulin glargine 100 units/ml-treated patients, in patients with type 2 diabetes treated in combination with either non-insulin anti-hyperglycaemic medicinal product or mealtime insulin.

The superiority of Toujeo over insulin glargine 100 units/ml in lowering the risk of confirmed nocturnal hypoglycaemia was shown in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin in combination with either non-insulin anti-hyperglycaemic medicinal product (18% risk reduction) or mealtime insulin (21% risk reduction) during the period from week 9 to end of study period. Overall, these effects on hypoglycaemia risk were consistently observed whatever the age, gender, BMI and duration of diabetes (<10 years and ≥ 10 years) in Toujeo-treated patients compared to insulin glargine 100 units/ml-treated patients.

In patients with type 1 diabetes, the incidence of hypoglycaemia was similar in patients treated with Toujeo compared to insulin glargine 100 units/ml-treated patients (Table 3).

Table 1: Results from clinical trials in type 1 diabetes mellitus

26 weeks of treatment		
	Toujeo	IGlar
Treatment in combination with	Meal-time insulin analogue	
Number of subjects treated (mITT ^a)	273	273
HbA1c		
Baseline mean	8.13	8.12
Adjusted Mean change from baseline	-0.40	-0.44
Adjusted Mean difference ^b	0.04 [-0.098 to 0.185]	
Basal insulin dose^c (U/kg)		
Baseline mean	0.32	0.32
Mean change from baseline	0.15	0.09
Body weight^d (kg)		
Baseline mean	81.89	81.80
Mean change from baseline	0.46	1.02

IGlar: Insulin glargine 100 units/ml

a mITT: Modified intention-to-treat

b Treatment difference: Toujeo– insulin glargine 100 units/ml; [95% Confidence Interval]

c Change from baseline to Month 6 (observed case)

d Change from baseline to Last main 6-month on-treatment value

Table 2: Results from clinical trials in type 2 diabetes mellitus

26 weeks of treatment						
	Patients previously treated with basal insulin		Patients previously treated with basal insulin		Previously insulin naive patients	
Treatment in combination with	Meal-time insulin analog+/-metformin		Non-insulin anti-hyperglycaemic medicinal products			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Number of patients treated ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Baseline mean	8.13	8.14	8.27	8.22	8.49	8.58
Adjusted mean change from baseline	-0.90	-0.87	-0.73	-0.70	-1.42	-1.46
Adjusted mean difference ^b	-0.03 [-0.144 to 0.083]		-0.03 [-0.168 to 0.099]		0.04 [-0.090 to 0.174]	
Basal insulin dose^c (U/kg)						
Baseline mean	0.67	0.67	0.64	0.66	0.19	0.19
Mean change from baseline	0.31	0.22	0.30	0.19	0.43	0.34
Body weight^d (kg)						
Baseline mean	106.11	106.50	98.73	98.17	95.14	95.65
Mean change from baseline	0.93	0.90	0.08	0.66	0.50	0.71

IGlar: Insulin glargine 100 units/ml

a mITT: Modified intention-to-treat

b Treatment difference: Toujeo– insulin glargine 100 units/ml; [95% Confidence Interval]

c Change from baseline to Month 6 (observed case)

d Change from baseline to Last main 6-month on-treatment value

Table 3 - Summary of the hypoglycaemic episodes of the clinical study in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

<i>Diabetic population</i>	<i>Type 1 diabetes mellitus Patients previously treated with basal insulin</i>		<i>Type 2 diabetes mellitus Patients previously treated with basal insulin</i>		<i>Type 2 diabetes mellitus Patients previously Insulin naive or on basal insulin</i>	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Treatment in combination with	Meal-time insulin analog		Meal-time insulin analog +/-metformin		Non-insulin anti-hyperglycaemic medicinal products	
Incidence (%) of severe^a hypoglycaemia (n/Total N)						
Entire study period ^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)
	<i>RR*: 0.69 [0.39;1.23]</i>		<i>RR: 0.87 [0.48;1.55]</i>		<i>RR: 0.82 [0.33;2.00]</i>	
Incidence (%) of confirmed^b hypoglycaemia (n/Total N)						
Entire study period	93.1 (255/274)	93.5 (257/275)	81.9 (331/404)	87.8 (353/402)	57.6 (483/838)	64.5 (544/844)
	<i>RR: 1.00 [0.95;1.04]</i>		<i>RR: 0.93 [0.88; 0.99]</i>		<i>RR: 0.89 [0.83; 0.96]</i>	
Incidence (%) of confirmed nocturnal^c hypoglycaemia (n/Total N)						
From week 9 to end of study period	59.3 (162/273)	56.0 (153/273)	36.1 (146/404)	46.0 (184/400)	18.4 (154/835)	22.5 (188/835)
	<i>RR: 1.06 [0.92;1.23]</i>		<i>RR: 0.79 [0.67;0.93]</i>		<i>RR: 0.82 [0.68;0.99]</i>	

IGlar: Insulin glargine 100 units/ml

^a Severe hypoglycaemia: Episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions.

^b Confirmed hypoglycaemia: Any severe hypoglycaemia and/or hypoglycaemia confirmed by plasma glucose value ≤ 3.9 mmol/l.

^c Nocturnal hypoglycaemia: Episode that occurred between 00:00 and 05:59 hours

^d 6-month treatment period

*RR: estimated risk ratio; [95% Confidence Interval]

Flexibility in dosing time

The safety and efficacy of Toujeo administered with a fixed or flexible dosing time were also evaluated in 2 randomized, open-label clinical studies for 3 months. Type 2 diabetic patients (n=194) received Toujeo once daily in the evening, either at the same time of the day (fixed time of administration) or within 3 hours before or after the usual time of administration (flexible dosing time). Administration with a flexible dosing time had no effect on glycaemic control and the incidence of hypoglycaemia.

Antibodies

Results from studies comparing Toujeo and insulin glargine 100 units/ml did not indicate any difference in term of development of anti-insulin antibodies, on efficacy, safety or dose of basal insulin between Toujeo and insulin glargine 100 units/ml.

Body weight

Mean change in body weight of less than 1 kg at the end of the 6-month period was observed in Toujeo-treated patients (see Table 1 and 2).

Results from a study on progression of diabetic retinopathy

Effects of insulin glargine 100 units/ml (once daily) on diabetic retinopathy were evaluated in an open-label 5 year NPH-controlled study (NPH given bid) in 1024 type 2 diabetic patients in which progression of retinopathy by 3 or more steps on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale was investigated by fundus photography. No significant difference was seen in the progression of diabetic retinopathy when insulin glargine 100 units/ml was compared to NPH insulin.

Long term efficacy and safety outcome study

The ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) study was a multicenter, randomized, 2x2 factorial design study conducted in 12,537 participants at high cardiovascular (CV) risk with impaired fasting glucose (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT) (12% of participants) or type 2 diabetes mellitus (treated with ≤ 1 antidiabetic oral agent) (88% of participants). Participants were randomized (1:1) to receive insulin glargine 100 units/ml (n=6264), titrated to reach FPG ≤ 95 mg/dl (5.3 mM), or standard care (n=6273).

The first co-primary efficacy outcome was the time to the first occurrence of CV death, nonfatal myocardial infarction (MI), or nonfatal stroke, and the second co-primary efficacy outcome was the time to the first occurrence of any of the first co-primary events, or revascularisation procedure (coronary, carotid, or peripheral), or hospitalisation for heart failure.

Secondary endpoints included all-cause mortality and a composite microvascular outcome.

Insulin glargine 100 units/ml did not alter the relative risk for CV disease and CV mortality when compared to standard of care. There were no differences between insulin glargine and standard care for the two co-primary outcomes; for any component endpoint comprising these outcomes; for all-cause mortality; or for the composite microvascular outcome.

Mean dose of insulin glargine 100 units/ml by study end was 0.42 U/kg. At baseline, participants had a median HbA1c value of 6.4% and median on-treatment HbA1c values ranged from 5.9 to 6.4% in the insulin glargine 100 units/ml group, and 6.2% to 6.6% in the standard care group throughout the duration of follow-up.

The rates of severe hypoglycaemia (affected participants per 100 participant years of exposure) were 1.05 for insulin glargine 100 units/ml and 0.30 for standard care group and the rates of confirmed non-severe hypoglycaemia were 7.71 for insulin glargine 100 units/ml and 2.44 for standard care group. Over the course of this 6-year study, 42% of the insulin glargine 100 units/ml group did not experience any hypoglycaemia.

At the last on-treatment visit, there was a mean increase in body weight from baseline of 1.4 kg in the insulin glargine 100 units/ml group and a mean decrease of 0.8 kg in the standard care group.

Pediatric population

The efficacy and safety of Toujeo have been studied in a 1:1 randomized controlled open label clinical trial in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus for a period of 26 weeks (n=463). Patients in the Toujeo arm included 73 children aged <12 years and 160 children aged ≥ 12 years. Toujeo dosed once daily showed similar reduction in HbA1c and FPG from baseline to week 26 compared to insulin glargine 100 units/mL.

The dose-response analysis showed that following the initial titration phase, the body weight adjusted doses in paediatric patients are higher than in adult patients at steady state.

Overall the incidence of hypoglycaemia in patients in any category was similar in both treatment groups, with 97.9% of patients in the Toujeo group and 98.2% in the insulin glargine 100 units/mL group reporting at least one event. Similarly, nocturnal hypoglycaemia was comparable in the Toujeo and insulin glargine 100 units/mL treatment groups. The percentage of patients reporting severe hypoglycaemia was lower in patients in the Toujeo group as compared to patients in the insulin glargine 100 units/mL group, 6% and 8.8% respectively. The percentage of patients with hyperglycaemic episodes with ketosis was lower for Toujeo versus insulin glargine 100 units/mL, 6.4% and 11.8%, respectively. No safety issues were identified with Toujeo with respect to adverse events and standard safety parameters. Antibody development was sparse and had no clinical impact. Efficacy and safety data for paediatric patients with type 2 diabetes mellitus have been extrapolated from data for adolescent and adult patients with type 1 diabetes mellitus and adult patients with type 2 diabetes mellitus. Results support the use of Toujeo in paediatric patients with type 2 diabetes mellitus.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

In healthy subjects and diabetic patients, insulin serum concentrations indicated a slower and more prolonged absorption resulting in a flatter time-concentration profile after subcutaneous injection of Toujeo in comparison to insulin glargine 100 units/ml.

Pharmacokinetic profiles were consistent with the pharmacodynamic activity of Toujeo.

Steady state level within the therapeutic range is reached after 3-4 days of daily Toujeo administration.

After subcutaneous injection of Toujeo, the intra-subject variability, defined as the coefficient of variation for the insulin exposure during 24 hours was low at steady state (17.4%).

Biotransformation

After subcutaneous injection of insulin glargine, insulin glargine is rapidly metabolized at the carboxyl terminus of the Beta chain with formation of two active metabolites M1 (21A-Gly-insulin) and M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). In plasma, the principal circulating compound is the metabolite M1. The exposure to M1 increases with the administered dose of insulin glargine. The pharmacokinetic and pharmacodynamic findings indicate that the effect of the subcutaneous injection with insulin glargine is principally based on exposure to M1. Insulin glargine and the metabolite M2 were not detectable in the vast majority of subjects and, when they were detectable their concentration was independent of the administered dose and formulation of insulin glargine.

Elimination

When given intravenously the elimination half-life of insulin glargine and human insulin were comparable.

The half-life after subcutaneous administration of Toujeo is determined by the rate of absorption from the subcutaneous tissue. The half-life of Toujeo after subcutaneous injection is 18-19 hours independent of dose.

Paediatric population

Population pharmacokinetic analysis was conducted for Toujeo based on concentration data of its main metabolite M1 using data from 75 paediatric subjects (6 to <18 years of age) with type 1 diabetes. Body weight affects the clearance of Toujeo in a nonlinear way. As a consequence, exposure (AUC) in paediatric patients is slightly lower as compared to adult patients when receiving the same body weight adjusted dose.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Toujeo ® 300 U/ml

Each ml contains:

Active Ingredient:

10,91 mg insulin glargine, corresponding to 300 U of insulin glargine

Excipients:

90 µg Zinc

2.7 mg m-cresol

20 mg glycerol 85%

Hydrochloric acid and Sodium hydroxide (for pH adjustment)

Water for injections.

The pH of the solution is 4.0

6.2 Incompatibilities

Toujeo must not be mixed or diluted with any other insulin or other medicinal products.

Mixing or diluting Toujeo changes its time/action profile and mixing causes precipitation.

6.3 Shelf life

Toujeo SoloStar

30 months.

Opened/in use:

Do not allow the insulin to freeze, discard if frozen.

Opened pre-filled pen must be discarded after 42 days (6 weeks) from the first use. The open pre-filled pen of TOUJEO ® should be kept away from direct heat and light, at room temperature (below 30°C (86°F)).

The storage conditions are summarized in the following table:

	No in use (unopened) Refrigerated	In use (opened) (See Temperature Below)
Pre-filled pen	Until expiration date	42 days (6 weeks) Room temperature only (Do not refrigerate)

6.4 Special precautions for storage

Unopened/not in use pre-filled pen:

TOUJEO ® must be stored between +2°C (36°F) and +8°C (46°F) (in a refrigerator) and protected from light. Do not allow the insulin to freeze, discard if frozen.

Do not put TOUJEO ® next to the freezer compartment of a freezer pack.

After first use or if carried as a spare

For storage conditions after first opening of this medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Solution for injection in prefilled dosing pen (with cartridge of 1.5 ml),

1 pen x 450 units / 1.5 ml

3 pens x 450 units / 1.5 ml

5 pens x 450 units / 1.5 ml

Not all presentations are available in all countries

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before first use, the pen must be stored at room temperature at least 1 hour before use.

Before using Toujeo SoloStar or Toujeo DoubleStar pre-filled pen, the Instructions for Use included in the package leaflet must be read carefully. Toujeo pre-filled pens have to be used as recommended in these Instructions for Use (see section 4.2). Instruct patients to perform a safety test as described in Step 3 of the Instructions for Use. If they don't, the full dose might not be delivered. If this occurs, patients should increase the frequency of checking their blood glucose levels and might need to administer additional insulin.

The cartridge should be inspected before use. It must only be used if the solution is clear, colourless, with no solid particles visible, and if it is of water-like consistency. Since Toujeo is a clear solution, it does not require resuspension before use.

Insulin label must always be checked before each injection to avoid medication errors between Toujeo and other insulins. The strength "300" is highlighted in honey gold on the label (see section 4.4).

Patients should be informed that the dose counter of Toujeo SoloStar or Toujeo DoubleStar pre-filled pen shows the number of units of Toujeo to be injected. No dose re-calculation is required.

- The Toujeo SoloStar pen contains 450 units of Toujeo. It delivers doses of 1-80 units per injection, in steps of 1 unit.
- If safety tests are not performed before the first use of a new pen, insulin underdose can occur.

A syringe must never be used to withdraw Toujeo from the cartridge of the pre-filled pen or severe overdose can result (see section 4.2, 4.4 and 4.9).

A new sterile needle must be attached before each injection. Needles must be discarded immediately after use. Needles must not be re-used. Re-use of needles increases the risk of blocked needles which may cause underdosing or overdosing. Using a new sterile needle for each injection also minimizes the risk of contamination and infection. In the event of blocked needle, the patients must follow the instructions described in Step 3 of the Instructions for Use accompanying the package leaflet (see section 4.2 and 4.4).

Used needles should be thrown away in a puncture resistant container or disposed of in accordance with local requirements.

Empty pens must never be reused and must be properly discarded.

To prevent possible transmission of disease, insulin pen should never be used by for more than one person, even when the needle is changed (see section 4.2).

**KEEP IN THE ORIGINAL PACKAGE, DO NOT USE IT AFTER EXPIRY DATE PRINTED
IN THE PACKAGE**

KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE REACH OF CHILDREN

Manufactured in Germany by:

Industriepark Höchst, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Alemania

IMP./ DISTR.:

Representante exclusivo en Paraguay: **Sanofi-Aventis Paraguay S.A.**: Av. Costanera y Calle 3 – Parque Barrail. Asunción – Paraguay. Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S. N°: 22016-01-MB. Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°:4.372. VENTA BAJO RECETA. EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800. Importado de: sanofi-aventis de Panamá S.A. En caso de reporte de evento adverso o reclamo relacionado al producto, comunicarse al (021) 288 1000.

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá. Venta bajo fórmula médica. Reg. San.

sanofi-aventis del Ecuador S.A., Quito-Ecuador. Venta con receta médica. Medicamento innovador. Medicamento Biotecnológico. **sanofi-aventis de Guatemala S.A.**

Reg. San. **Bolivia**: II-58782/2021. Distribuido por Quimiza Ltda. Q.F. Brenda A. Ríos Méndez. Venta bajo receta médica.

Importado y Distribuido en Venezuela por **sanofi-aventis de Venezuela S.A.** RIF J-30308848-1. CPE Reg. San. EF.: Farm. Patroc.: Dra. Sandra Carrillo. Con Prescripción Facultativa.

SmPC EMA 04-February-2020

Date of revision: March 2020.





Toujeo 300 units/ml solution for injection in a pre-filled pen (SoloStar) INSTRUCTIONS FOR USE

Read this first

Toujeo SoloStar contains 300 units/ml insulin glargine in a 1.5 ml disposable prefilled pen

- **Never re-use needles.** If you do you might not get your dose (underdosing) or get too much (overdosing) as the needle could block.
- **Never use a syringe to remove insulin from your pen.** If you do you will get too much insulin. The scale on most syringes is made for non-concentrated insulin only.

Important information

-  Never share your pen – it is only for you.
-  Never use your pen if it is damaged or if you are not sure that it is working properly.
-  Always perform a safety test
-  Always carry a spare pen and spare needles in case they got lost or stop working.

Learn to inject

- Talk with your doctor, pharmacist or nurse about how to inject, before using your pen.
- Ask for help if you have problems handling the pen, for example if you have problems with your sight.
- Read all of these instructions before using your pen. If you do not follow all of these instructions, you may get too much or too little insulin.

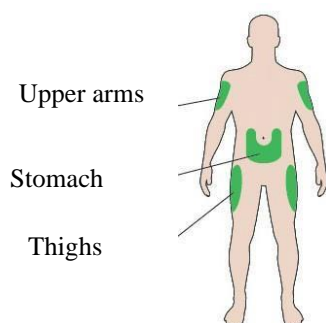
Need help?

If you have any questions about your pen or about diabetes, ask your doctor, pharmacist or nurse or call sanofi-aventis number on the front of this leaflet.

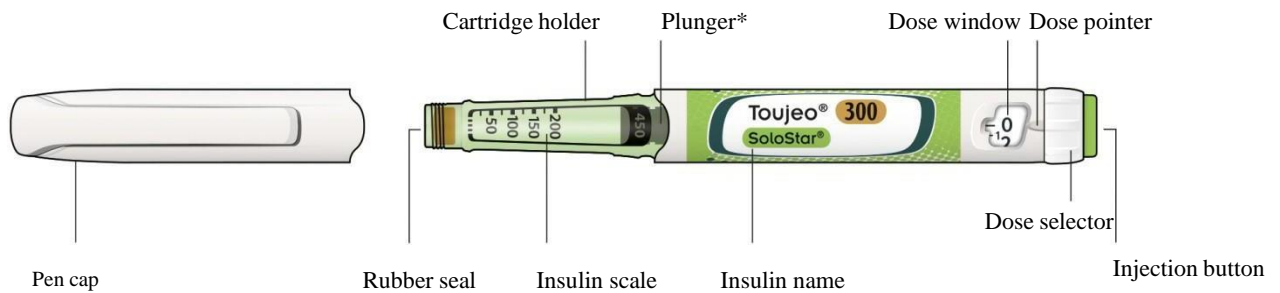
Extra items you will need:

- a new sterile needle (see STEP 2).
- a puncture resistant container for used needles and pens.

Places to inject



Get to know your pen



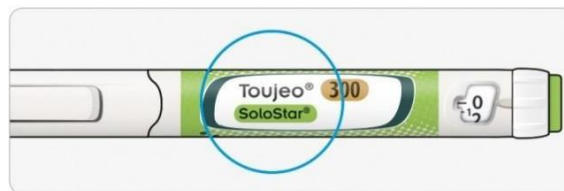
* You will not see the plunger until you have injected a few doses.

STEP 1: Check your pen

- ✓ Take a new pen out of the fridge at least 1 hour before you inject. Cold insulin is more painful to inject.

A Check the name and expiration date on the label of your pen.

- Make sure you have the correct insulin. This is especially important if you have other injector pens.
- Never use your pen after the expiration date.

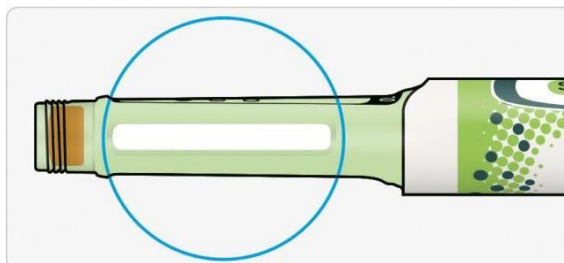


B Pull off the pen cap.



C Check that the insulin is clear.

- Do not use the pen if the insulin looks cloudy, coloured or contains particles.



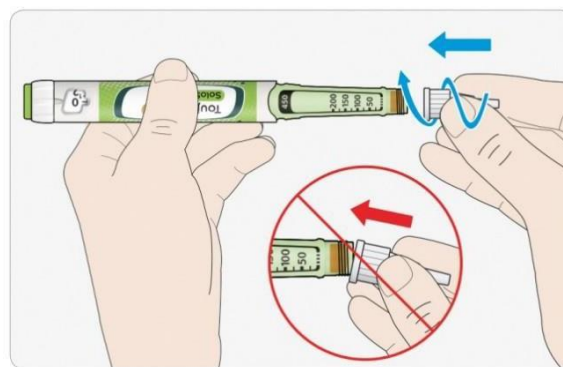
STEP 2: Attach a new needle

- ✓ Always use a new sterile needle for each injection. This helps stop blocked needles, contamination and infection.
- ✓ Only use needles that are compatible for use with Toujeo (e.g. needles from BD, Ypsomed, Artsana or Owen Mumford).

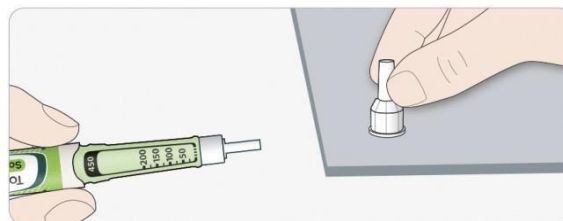
A Take a new needle and peel off the protective seal.



B Keep the needle straight and screw it onto the pen until fixed. Do not overtighten.



C Pull off the outer needle cap. Keep this for later.



D Pull off the inner needle cap and throw away.



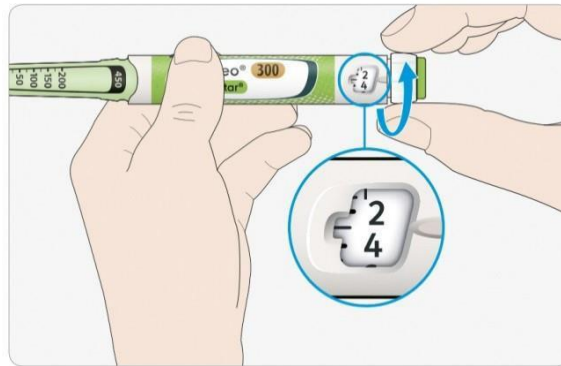
i Handling needles

- Take care when handling needles – this is to prevent needle injury and cross-infection.

STEP 3: Do a safety test

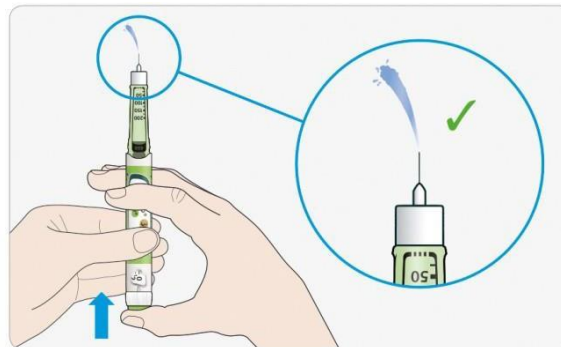
- ✓ Always do a safety test before each injection – this is to:
 - check your pen and the needle are working properly.
 - make sure that you get the correct insulin dose.

A Select 3 units by turning the dose selector until the dose pointer is at the mark between 2 and 4.



B Press the injection button all the way in.

- When insulin comes out of the needle tip, your pen is working correctly.



If no insulin appears:

- You may need to repeat this step up to 3 times before seeing insulin.
- If no insulin comes out after the third time, the needle may be blocked. If this happens:
 - change the needle (see STEP 6 and STEP 2),
 - then repeat the safety test (STEP 3).
- Do not use your pen if there is still no insulin coming out of the needle tip. Use a new pen.
- Never use a syringe to remove insulin from your pen.

i If you see air bubbles

- You may see air bubbles in the insulin. This is normal, they will not harm you.

STEP 4: Select the dose

- ✗ Never select a dose or press the injection button without a needle attached. This may damage your pen.

A Make sure a needle is attached and the dose is set to '0'.



B Turn the dose selector until the dose pointer lines up with your dose.

- If you turn past your dose, you can turn back down.
- If there are not enough units left in your pen for your dose, the dose selector will stop at the number of units left.
- If you cannot select your full prescribed dose, split the dose into two injections or use a new pen.



How to read the dose window

Even numbers are shown in line with the dose pointer:



30 units selected

Odd numbers are shown as a line between even numbers:



29 units selected

i Units of insulin in your pen

- Your pen contains a total of 450 units of insulin. You can select doses from 1 to 80 units in steps of 1 unit. Each pen contains more than one dose.
- You can see roughly how many units of insulin are left by looking at where the plunger is on the insulin scale.

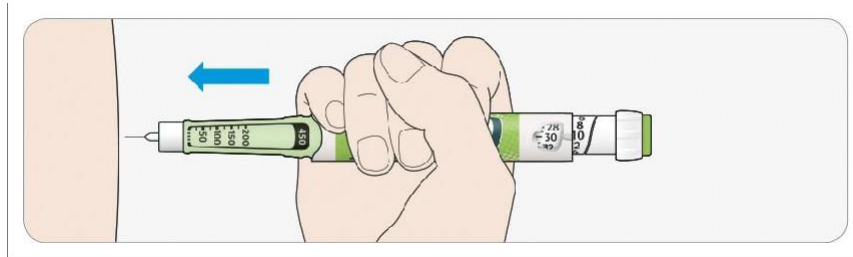
STEP 5: Inject your dose

X If you find it hard to press the injection button in, do not force it as this may break your pen. See the **i** section below for help.

A Choose a place to inject as shown in the picture

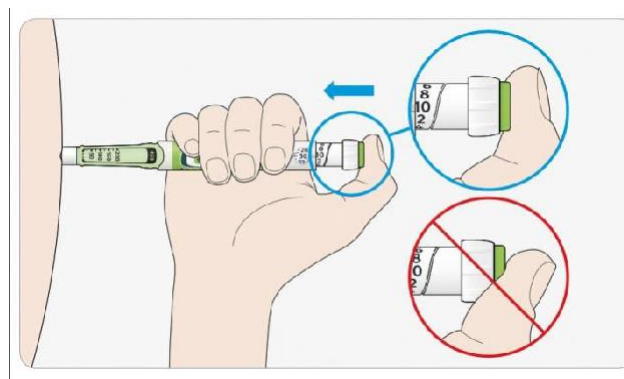
B Push the needle into your skin as shown by your doctor, pharmacist or nurse.

- Do not touch the injection button yet.



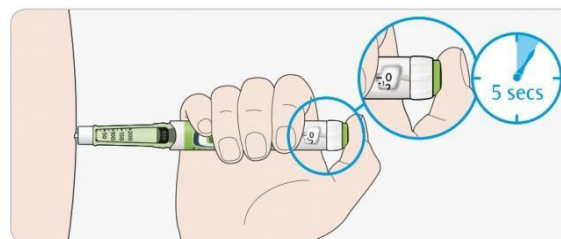
C Place your thumb on the injection button. Then press all the way in and hold.

- Do not press at an angle – your thumb could block the dose selector from turning.



D Keep the injection button held in and when you see "0" in the dose window, slowly count to 5.

- This will make sure you get your full dose.



E After holding and slowly counting to 5, release the injection button. Then remove the needle from your skin.

i If you find it hard to press the button in:

- Change the needle (see STEP 6 and STEP 2) then do a safety test (see STEP 3).
- If you still find it hard to press in, get a new pen.
- Never use a syringe to remove insulin from your pen.

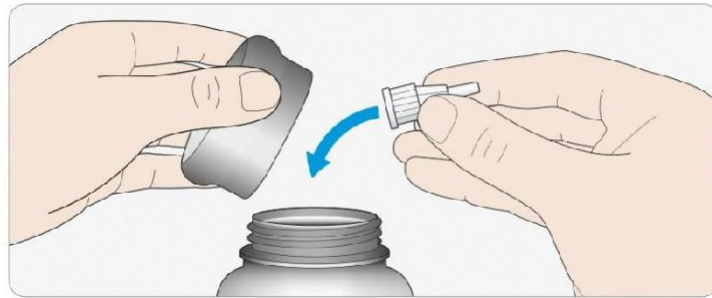
STEP 6: Remove the needle

- ✓ Take care when handling needles – this is to prevent needle injury and cross-infection.
- ✗ Never put the inner needle cap back on.

A Put the outer needle cap back on the needle, and use it to unscrew the needle from the pen.

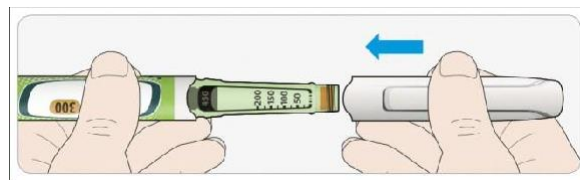
- To reduce the risk of accidental needle injury, never replace the inner needle cap.
- If your injection is given by another person, or if you are giving an injection to another person, special caution must be taken by this person when removing and disposing of the needle.
- Follow recommended safety measures for removal and disposal of needles (contact your doctor, pharmacist or nurse) in order to reduce the risk of accidental needle injury and transmission of infectious diseases.

B Throw away the used needle in a puncture resistant container, or as told by your pharmacist or local authority.



C Put the pen cap back on.

- Do not put the pen back in the fridge.



Use by

- Only use your pen for up to 6 weeks after its first use.

How to store your pen

Before first use

- Keep new pens in a fridge, at **2°C to 8°C**.
- Do not freeze.

After first use

- Keep your pen at room temperature, **below 30°C**.
- Never put your pen back in the fridge.
- Never store your pen with the needle attached.
- Store your pen with the pen cap on.

How to care for your pen

Handle your pen with care

- Do not drop your pen or knock it against hard surfaces.
- If you think that your pen may be damaged, do not try to repair it, use a new one.

Protect your pen from dust and dirt

- You can clean the outside of your pen by wiping it with a damp cloth. Do not soak, wash or lubricate your pen – this may damage it.

Throwing your pen away

- Remove the needle before throwing your pen away.
- Throw away your used pen as told by your pharmacist or local authority.

U300 CCDS V1.1 (02-Jul-15)