

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección). SoloStar

Solución incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos.

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 antihiperglucemiantes.

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

Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración

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

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

Inicio

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1

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

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

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

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo

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

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

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

Cambio de otras insulinas basales a Toujeo

Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a otra pauta con Toujeo, puede ser necesario cambiar la dosis de insulina basal y ajustar el tratamiento 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

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 y 5.1).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo en niños y adolescentes menores de 18 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.

Antes de utilizar Toujeo SoloStar pluma precargada, se deben 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 en pasos de 1 unidad. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. La pluma precargada de Toujeo SoloStar ha sido específicamente diseñada para Toujeo, por lo tanto no se necesita reajustar la dosis.

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

Hipoglucemia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo

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

Cambio entre otras insulinas y Toujeo

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

Enfermedades intercurrentes

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

Anticuerpos antiinsulina

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

Combinación de Toujeo con pioglitazona

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

Prevención de los errores de medicación

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

Para evitar errores de dosificación y sobredosis potenciales, se debe instruir a los pacientes para que no utilicen nunca una jeringa para extraer el contenido de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) de la pluma precargada 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 bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan el prospecto (ver sección 6.6).

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

Ver también la sección 4.2 “Forma de administración”.

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los medicamentos antihiperoglucemiantes, 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 hiperoglucemia.

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 hiperoglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial una monitorización cuidadosa de la glucosa.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperoglucemia 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
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		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos oculares

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir una lipodistrofia 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

No se han realizado estudios clínicos con Toujeo en la población pediátrica. Por lo tanto el perfil de seguridad de Toujeo no ha sido establecido.

Otras poblaciones especiales

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Medidas

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

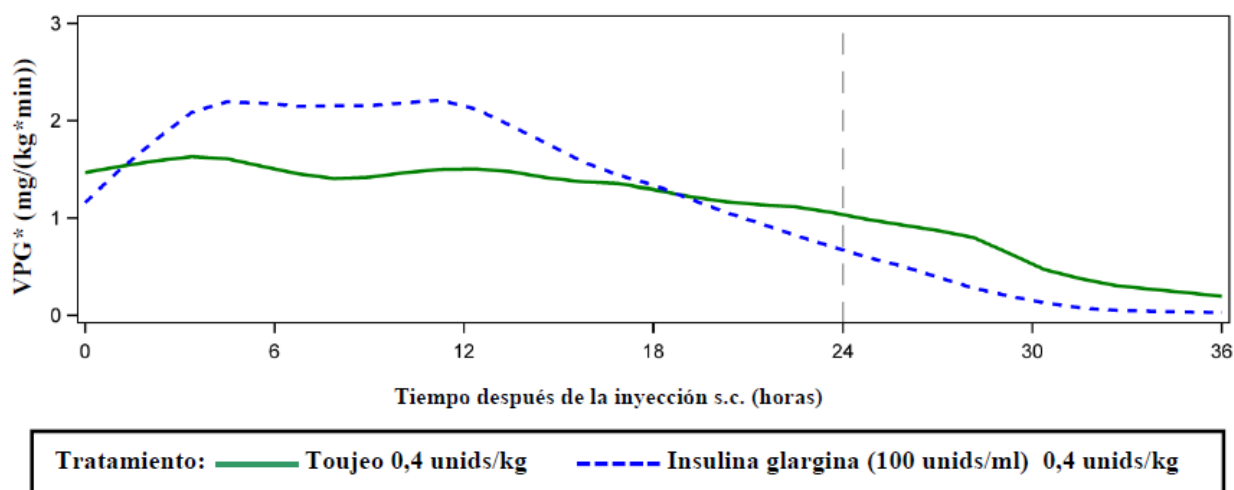
Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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



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

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

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

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

La concentración terapéutica total de insulina (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes diabéticos tipo 1 fue marcadamente menor que la que sería necesaria para una ocupación semimáxima del receptor de IGF-1 y consecuentemente la activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor de IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógeno pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluida la terapia con Toujeo, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1.

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Los resultados de todos los ensayos clínicos con Toujeo indicaron que las reducciones en la HbA1c desde el momento inicial hasta el final del ensayo fueron no inferiores a las de insulina glargina 100 unidades/ml. Las reducciones de glucosa plasmática al final del ensayo con Toujeo fueron similares a las de insulina glargina 100 unidades/ml, pero la reducción fue más gradual durante el periodo de ajuste

de la dosis con Toujeo. El control glucémico fue similar al administrar Toujeo una vez al día por la mañana o por la noche.

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

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

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

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

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

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

26 semanas de tratamiento		
	Toujeo	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial	
Número de sujetos tratados (ITT ^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)		
Media valor basal	81,89	81,80
Cambio medio respecto al valor basal	0,46	1,02

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

a ITTm: intención de tratar modificada

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

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

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

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

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

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

a ITTm: intención de tratar modificada

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

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

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

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

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

IGlar: Insulina glargina 100 unidades/ml

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

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

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

^d Periodo de tratamiento de 6 meses

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

Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración

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

Anticuerpos

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

Peso corporal

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

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

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

Estudio de eficacia a largo plazo y seguridad

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

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Periodo de validez tras la primera utilización de la pluma

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la primera utilización

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar ni colocar cerca del congelador o junto a un acumulador de frío.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después de la primera utilización o si se lleva como reserva

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Pluma precargada

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

Envases de 1, 3, 5 y 10 plumas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Las agujas no se incluyen en el estuche.

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. La pluma precargada de Toujeo SoloStar tiene que utilizarse tal y como se recomienda en estas instrucciones de Uso (ver sección 4.2).

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, 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 miel (ver sección 4.4).

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

Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Las agujas se deben desechar inmediatamente después de su uso. Las agujas no se deben reutilizar, ya que incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja y puede causar infradosificación o sobredosificación. Utilizando una aguja nueva estéril para cada inyección también se minimiza el riesgo de contaminación e infección. En el caso de bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan al prospecto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las agujas usadas se deben desechar en un contenedor resistente a los pinchazos o de acuerdo a los requisitos locales.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/133/033
EU/1/00/133/034
EU/1/00/133/035
EU/1/00/133/036

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

Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2000
Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de Toujeo 300 unidades/ml en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del material informativo concretando las vías de comunicación, formas de distribución y cualquier otro aspecto necesario.

El TAC debe garantizar que en cada Estado Miembro donde Toujeo 300 unidades/ml esté comercializado, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban o dispensen Toujeo 300 unidades/ml así como todos los pacientes o las personas que se encargan de su cuidado, que se espera que usen Toujeo 300 unidades/ml, hayan recibido el material informativo que les permita manejar el (los) riesgo(s) de errores de medicación si se realiza un cambio entre las presentaciones de 100 unidades/ml y 300 unidades/ml sin ajuste de dosis previo.

Los materiales informativos para los profesionales sanitarios deben contener la siguiente información clave:

- Que insulina glargina 100 unidades/ml e insulina glargina 300 unidades/ml (Toujeo 300 unidades/ml) no son bioequivalentes y por lo tanto no son intercambiables si previamente no se realiza un ajuste de la dosis.
- Que es necesario un ajuste de dosis cuando los pacientes cambien de una dosis a otra.
- Que después del ajuste de dosis se necesita una dosis de insulina basal entre un 10 y 18% superior, de media para conseguir los niveles de glucosa en plasma deseados cuando se utiliza la formulación de 300 unidades/ml en comparación con la de 100 unidades/ml.
- El cambio de la concentración de 300 unidades/ml a 100 unidades/ml produce un aumento del riesgo de acontecimientos hipoglucémicos principalmente durante la primera semana después del cambio. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, los pacientes que están cambiando su régimen de insulina basal desde un régimen de insulina con Toujeo 300 unidades/ml una vez al día (insulina glargina 300 unidades/ml) a un régimen con insulina glargina 100 unidades/ml una vez al día, deben reducir la dosis un 20%.
- Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina intermedia o de acción larga a un régimen con Toujeo 300 unidades/ml, puede ser necesario un cambio de la dosis de insulina basal y un ajuste del tratamiento antihiperglucemiante concomitante. Se recomienda una monitorización metabólica estricta durante el cambio y en las primeras semanas después de cambio.
- Los pacientes necesitan ser informados de que los medicamentos con insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son intercambiables y es necesario realizar ajuste de la dosis.
- Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre por parte de los pacientes durante el cambio y las primeras semanas después del cambio.
- Notificar los errores de medicación o cualquier efecto adverso.

El material informativo para los pacientes y/o las personas que se encargan de su cuidado contendrá la siguiente información clave que les permita manejar el (los) riesgo(s) de errores de medicación si se realiza un cambio entre las presentaciones de 100 unidades/ml y 300 unidades/ml sin ajuste de dosis previo:

- Que insulina glargina 100 unidades/ml e insulina glargina 300 unidades/ml (Toujeo 300 unidades/ml) no son bioequivalentes y por lo tanto no son intercambiables si previamente no se realiza un ajuste de la dosis.
- Que el cambio de un tratamiento con insulina a otra sólo debe realizarse cuando así lo prescriba un profesional sanitario.
- Que la nueva dosis recomendada por su profesional sanitario debe seguirse siempre.
- Que la cantidad de glucosa en sangre necesita ser cuidadosamente monitorizada durante el cambio y en las primeras semanas después del cambio.
- Que debe consultar a su profesional sanitario para más información.
- Que debe notificar los errores de medicación y cualquier efecto adverso.

Los destinatarios y la forma de distribución de todos estos materiales deberán ser acordados a nivel de cada Estado Miembro. El TAC acordará con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro el texto final y el contexto del material informativo para los profesionales sanitarios y los pacientes junto con un plan de comunicación antes de la comercialización del medicamento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN <EL EMBALAJE EXTERIOR> <Y> <EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO>

{NATURALEZA/TIPO}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada
insulina glargina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 300 unidades (10,91 mg) de insulina glargina.
Cada pluma contiene 1,5 ml de solución, equivalentes a 450 unidades.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de zinc, meta-cresol, glicerol, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada. SoloStar

1 pluma

3 plumas

5 plumas

10 plumas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir por aquí

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar sólo con esta pluma para evitar una sobredosis grave.

Usar siempre una aguja nueva para cada inyección.

Para un único paciente.

Usar sólo soluciones transparentes e incoloras.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes del primer uso.

Conservar en nevera.

No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío.

Mantener la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después del primer uso

El producto puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30°C. No refrigerar.

Después de cada inyección volver a colocar el capuchón de la pluma para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/133/033 1 pluma

EU/1/00/133/034 3 plumas

EU/1/00/133/035 5 plumas

EU/1/00/133/036 10 plumas

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Toujeo 300

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toujeo 300 unidades/ml inyectable
insulina glargina
Subcutánea

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Usar sólo con esta pluma para evitar una sobredosis grave.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

SoloStar

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada Insulina glargina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Toujeo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Toujeo
3. Cómo usar Toujeo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Toujeo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Toujeo y para qué se utiliza

Toujeo contiene insulina, llamada “insulina glargina”. Esta es una insulina modificada muy similar a la insulina humana.

Toujeo contiene tres veces más insulina en 1 ml que la insulina estándar que contiene 100 unidades/ml.

Se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos. La diabetes mellitus es una enfermedad en la que su organismo no produce suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en la sangre.

Toujeo reduce su nivel de azúcar en sangre de manera constante durante un periodo largo de tiempo. Se utiliza una dosis una vez al día. Si lo necesita puede cambiar el momento de su inyección porque este medicamento reduce su nivel de azúcar en sangre durante un periodo largo de tiempo (para más información, ver sección 3).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Toujeo

No use Toujeo

- si es alérgico a insulina glargina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Toujeo

Siga estrictamente las instrucciones sobre posología, control (análisis de sangre y orina), dieta y actividad física (trabajo físico y ejercicio) y técnica de inyección que ha establecido con su médico

Debe prestar especial atención a lo siguiente:

- Niveles demasiado bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia). Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo siga la guía sobre hipoglucemia (ver información que aparece en el recuadro al final de este prospecto).

- Si cambia de tipo, marca o fabricante de insulina, puede necesitar cambiar su dosis de insulina.
- Pioglitazona. Ver “Pioglitazona utilizada junto con insulina”.
- Asegúrese de utilizar la insulina correcta. Se han notificado errores de medicación debido a la confusión entre insulinas, particularmente entre insulinas de acción larga e insulinas de acción rápida. Siempre debe comprobar la etiqueta de su insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre Toujeo y otras insulinas.
- Nunca use una jeringa para extraer Toujeo de su pluma precargada. Esto es para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis que pueden dar lugar a una bajada de azúcar. Ver sección 3.
- Si usted es invidente o tiene escasa visión, no use la pluma precargada sin ayuda, ya que usted no puede leer la ventana de dosis de la pluma. Pida ayuda a otra persona con buena visión y entrenada en el uso de la pluma. Si tiene escasa visión, ver sección 3.

Enfermedades y lesiones

El manejo de su diabetes puede necesitar un cuidado adicional en las siguientes situaciones (por ejemplo, análisis de sangre y orina):

- Si está enfermo o sufre una lesión importante. Puede aumentar su nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Si no come lo suficiente. Su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia).

En la mayoría de los casos necesitará hablar con un médico. Contacte con su médico tan pronto como se sienta enfermo o sufra una lesión.

Si padece diabetes “Tipo 1” y está enfermo o tiene una lesión:

- No deje de administrarse su insulina.
- Siga tomando suficientes hidratos de carbono.

Informe siempre a las personas que se ocupan de su cuidado o tratamiento de que tiene diabetes.

El tratamiento con insulina puede causar que su cuerpo produzca anticuerpos a la insulina (sustancias que actúan frente a la insulina). Sin embargo, solamente en muy raras ocasiones, esto requerirá cambiar su dosis de insulina.

Viajes

Antes de viajar, consulte con su médico. Tal vez tenga que comentar con él:

- Si su tipo de insulina está disponible en el país que va a visitar.
- Cómo conseguir insulina, agujas y otros materiales.
- Cómo almacenar correctamente su insulina durante el viaje.
- El horario de las comidas y de la administración de insulina.
- Los posibles efectos del traslado a zonas con diferencias horarias.
- Riesgos para la salud en los países que va a visitar.
- Qué debe hacer en situaciones de urgencia cuando no se encuentre bien o se ponga enfermo.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar en niños o adolescentes menores de 18 años porque no existe experiencia con Toujeo en este grupo de edad.

Uso de Toujeo con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden cambiar su nivel de azúcar en sangre. Esto puede significar que su dosis de insulina tiene que cambiar. Por lo tanto, antes de tomar un medicamento pregunte a su médico si afectará su nivel de azúcar en sangre y qué acción tomar, si fuera necesario. También necesita tener cuidado cuando deja de tomar un medicamento.

Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia) si toma:

- Otros medicamentos para tratar la diabetes.
- Diospiramida – para algunos problemas de corazón.

- Fluoxetina – para la depresión.
- Antibióticos del grupo de las sulfonamidas.
- Fibratos – para reducir los niveles elevados de grasas en sangre.
- Inhibidores de la monooxidasa (IMAOs) – para la depresión.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) – para problemas de corazón o la presión arterial alta.
- Medicamentos para aliviar el dolor y bajar la fiebre como la pentoxifilina, propoxifeno y salicilatos (como el ácido acetilsalicílico).
- Pentamidina – para algunas infecciones causadas por parásitos. Esto puede causar niveles demasiado bajos de azúcar en sangre que a veces va seguido de niveles muy altos de azúcar en sangre.

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia) si toma:

- Corticoides como cortisona – para la inflamación.
- Danazol – para la endometriosis.
- Diazóxido – para la presión sanguínea elevada.
- Inhibidores de la proteasa – para VIH.
- Diuréticos – para la presión sanguínea alta o la retención de líquidos.
- Glucacón – para niveles muy bajos de azúcar en sangre.
- Isoniazida – para la tuberculosis.
- Somatropina – una hormona del crecimiento.
- Hormonas tiroideas – para problemas de la glándula tiroides.
- Estrógenos y progestágenos – como la píldora anticonceptiva para el control de la natalidad.
- Clozapina, olanzapina y derivados de la fenotiazina – para problemas de salud mental.
- Medicamentos simpaticomiméticos como epinefrina (adrenalina), salbutamol y terbutalina – para el asma.

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar o disminuir si toma:

- Betabloqueantes o clonidina – para tensión arterial alta.
- Sales de litio – para problemas de salud mental.

Beta bloqueantes

Los betabloqueantes como otros “medicamentos simpaticolíticos” (como clonidina, guanetidina, reserpina – para la presión sanguínea alta) puede hacer más difícil reconocer signos de aviso de que su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo (hipoglucemia). Puede incluso ocultar o interrumpir los primeros signos de que su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo.

Pioglitazona utilizada con insulina

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si sufre signos de insuficiencia cardíaca como dificultad para respirar inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema). Informe a su médico tan pronto como sea posible.

Si algo de lo anterior le afecta (o no está seguro), informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Toujeo.

Uso de Toujeo con alcohol

Su nivel de azúcar en sangre puede subir o bajar si bebe alcohol. Debe comprobar su nivel de azúcar en sangre más de lo habitual.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su dosis de insulina

puede requerir cambios durante el embarazo y tras el parto. Es especialmente importante para la salud de su bebé, el control cuidadoso de su diabetes y la prevención de hipoglucemias.

Si está en el período de lactancia, consulte a su médico puesto que puede necesitar ajustes en su dosis de insulina y en su dieta

Conducción y uso de máquinas

Niveles demasiado bajos o demasiado altos de azúcar en sangre o problemas de visión pueden afectar a su capacidad para conducir y usar herramientas o máquinas. Se puede ver afectada su concentración. Esto puede ser peligroso para usted y para otros.

Pregunte a su médico si puede conducir si:

- Su nivel de azúcar en sangre es a menudo demasiado bajo.
- Si le resulta difícil reconocer cuando su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo.

Toujeo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Toujeo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Aunque Toujeo contiene el mismo principio activo que insulina glargina 100 unidades/ml, estos medicamentos no son intercambiables. El paso de un tratamiento con insulina a otro requiere prescripción médica, supervisión médica y monitorización de la glucosa en sangre. Para más información consulte a su médico.

Cuánto utilizar

La pluma precargada de Toujeo SoloStar puede administrar dosis de 1 a 80 unidades en una inyección, en pasos de 1 unidad.

La ventana de dosis de la pluma SoloStar muestra el número de unidades de Toujeo a inyectar. No reajuste la dosis.

En función de su estilo de vida, sus controles de azúcar en sangre y su anterior insulina, su médico le dirá:

- Cuánto Toujeo necesita cada día y a qué hora.
- Cuándo comprobar su nivel de azúcar en sangre y si necesita realizar análisis de orina.
- Cuándo puede necesitar dosis más altas o más bajas.

Toujeo es una insulina de acción larga. Su médico puede decirle que lo utilice con una insulina de acción corta o con otros medicamentos para el nivel alto de azúcar en sangre.

Si utiliza más de una insulina compruebe siempre que utiliza la insulina correcta comprobando la etiqueta de la insulina antes de cada inyección. Se han notificado errores de medicación debido a la confusión entre insulinas, particularmente entre insulinas de acción larga e insulinas de acción rápida. La dosis “300” está destacada en color dorado en la etiqueta de su pluma precargada de Toujeo SoloStar. Consulte a su médico y farmacéutico si tiene dudas.

Muchos factores pueden influir en su nivel de azúcar en sangre. Debe conocer estos factores ya que así podrá reaccionar correctamente ante cambios de su nivel de azúcar en sangre y prevenir que suba o baje demasiado. Para más información, ver el recuadro que aparece al final del prospecto.

Flexibilidad en el tiempo de administración

- Use Toujeo una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.
- Cuando lo necesite, puede inyectarse hasta 3 horas antes o después de la hora habitual de su utilización.

Uso en pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Si tiene 65 años o es mayor, informe a su médico ya que puede necesitar una dosis más baja.

Si tiene problemas de riñón o de hígado

Si tiene problemas de riñón o de hígado, informe a su médico ya que puede necesitar dosis más bajas.

Antes de inyectar Toujeo

- Lea las instrucciones de uso que aparecen en este prospecto.
- Si no sigue las instrucciones por completo, puede obtener demasiada insulina o demasiado poca.

Cómo inyectar

- Toujeo se inyecta debajo de la piel (vía subcutánea o “SC”).
- Inyéctela en la parte delantera de sus muslos, parte superior de sus brazos o delantera de su cintura (abdomen).
- Cada día cambie el lugar de inyección dentro de un área de inyección. Esto reducirá el riesgo de que la piel se encoja o se engrose (para más información, ver “Otros efectos adversos”, en sección 4).

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.

Inserte siempre una aguja nueva estéril antes de cada inyección. Nunca reutilice las agujas. Si reutiliza una aguja se incrementa el riesgo de bloqueos y de obtener demasiada insulina o demasiado poca.

Deseche la aguja utilizada en un contenedor resistente a los pinchazos o tal y como le haya informado su farmacéutico o autoridad local.

No use Toujeo

- En una vena, esto modificará la forma en que actúa y puede causar que su nivel de azúcar en sangre descienda demasiado.
- En una bomba de insulina.
- Si aparecen partículas en la insulina. La solución debe ser transparente, incolora y con aspecto acuoso.

Nunca utilice una jeringa para extraer Toujeo de su pluma SoloStar ya que puede sufrir una sobredosis grave. Ver sección 2.

Si la pluma SoloStar está estropeada es que no ha sido almacenada adecuadamente. Si no está seguro de que funciona correctamente o nota que su control de azúcar en sangre empeora inexplicablemente:

- Deseche la pluma y utilice una nueva.
- Si piensa que tiene problemas con su pluma, informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si usa más Toujeo del que debe

Si se ha inyectado demasiado medicamento, su nivel de azúcar en sangre puede descender mucho. Compruebe su nivel de azúcar en sangre y coma más para prevenir que su nivel de azúcar en sangre descienda demasiado. Si su nivel de azúcar baja demasiado, consulte el recuadro que aparece al final de este prospecto.

Si olvidó usar Toujeo

Cuando sea necesario, Toujeo puede inyectarse hasta 3 horas antes o después de la hora que normalmente se inyecta.

Si ha olvidado una dosis de Toujeo o si no se ha inyectado suficiente insulina, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar mucho (hiperglucemia):

- No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

- Compruebe su nivel de azúcar en sangre e inyecte su próxima dosis a la hora habitual.
- Para más información sobre el tratamiento de la hiperglucemia, ver el recuadro que aparece al final de este prospecto.

Si interrumpe el tratamiento con Toujeo

No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico. Si lo hace, esto podría dar lugar a niveles muy altos de azúcar en sangre y un aumento de ácido en sangre (cetoacidosis).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si nota signos de que su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo (hipoglucemia), actúe inmediatamente para subir su nivel de azúcar en sangre (vea el recuadro que aparece al final de este prospecto).

La hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre) puede ser muy grave y es muy frecuente durante el tratamiento con insulina (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Nivel bajo de azúcar en sangre significa que no hay suficiente azúcar en sangre.

Si su nivel de azúcar en sangre baja demasiado, se puede desmayar (perder el conocimiento).

Nivel demasiado bajo de azúcar en sangre grave puede provocar daños en el cerebro y puede ser potencialmente mortal. Para más información, ver el recuadro que aparece al final de este prospecto.

Reacciones alérgicas graves (raras, pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) .Los signos pueden incluir erupción y picor por todo el cuerpo, hinchazón de la piel o de la boca, dificultad para respirar, sensación de mareo (descenso de la presión arterial) con latido cardiaco rápido y sudoración. Las reacciones alérgicas graves pueden ser potencialmente mortales. Informe a su médico inmediatamente si nota los signos de una reacción alérgica grave.

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Cambios de la piel en el lugar de inyección: si se inyecta insulina con demasiada frecuencia en el mismo lugar, la piel puede encogerse (lipoatrofia) o engrosarse (lipohipertrofia). La insulina podría no actuar muy bien. Cambie el punto de inyección con cada inyección para ayudar a prevenir estos cambios de la piel.
- Reacciones de la piel y reacciones alérgicas en el punto de inyección: los signos pueden incluir enrojecimiento, dolor intenso al inyectar poco habitual, picor, urticaria, hinchazón o inflamación. Estas reacciones pueden extenderse alrededor del punto de inyección. La mayor parte de las reacciones menores a la insulina desaparecen habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Reacciones oculares: un cambio importante en el control de azúcar en sangre (mejora o empeoramiento) puede alterar su visión. Si padece un trastorno ocular relacionado con la diabetes y denominado “retinopatía proliferativa”, las crisis de niveles de azúcar en sangre muy bajos pueden provocar una pérdida temporal de la visión.
- Hinchazón de las pantorrillas y los tobillos causados por acumulación temporal de agua en el cuerpo.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Cambio en el sabor (disgeusia).
- Dolor muscular (mialgia).

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota cualquiera de los efectos adversos anteriores.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Toujeo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta de la pluma después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes del primer uso

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío.

Conservar la pluma en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después del primer uso o si se lleva como reserva

No conservar la pluma en nevera. La pluma puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30°C protegida del calor directo o de la luz directa. Deseche la pluma después de este periodo. No deje su insulina en un coche en un día excepcionalmente caluroso o frío. Cuando no la use coloque siempre el capuchón de la pluma para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Toujeo

- El principio activo es insulina glargina. Cada ml de solución contiene 300 unidades de insulina glargina (equivalente a 10,91 mg). Cada pluma contiene 1,5 ml de solución inyectable equivalente a 450 unidades.
- Los demás componentes son: cloruro de zinc, metacresol, glicerol, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (ver sección 2 “Información importante sobre algunos de los componentes de Toujeo”) y ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

Aspecto de Toujeo y contenido del envase

Toujeo es una solución transparente e incolora.

Cada pluma contiene 1,5 ml de solución inyectable (equivalente a 450 unidades).

Envases de 1, 3, 5 y 10 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.

Tel: 800 131212 (domande di tipo tecnico)

800 536389 (altre domande)

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvija SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

HIPERGLUCEMIA E HIPOGLUCEMIA

Si toma insulina, siempre debe llevar lo siguiente:

- **Azúcar (al menos 20 gramos)**
- **Información que indique que usted tiene diabetes**

Hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre)

Si su nivel de azúcar en la sangre es muy alto (hiperglucemia), puede que no se haya inyectado suficiente insulina.

Razones por las que puede producirse hiperglucemia

Algunos ejemplos son:

- No se ha inyectado su insulina o no se ha inyectado la cantidad suficiente.
- Su insulina es menos efectiva, por ejemplo debido a que no se ha almacenado correctamente.
- Su pluma de insulina no funciona correctamente.
- Está haciendo menos ejercicio que de costumbre.
- Tiene estrés - como angustia emocional o nerviosismo.
- Tiene una lesión, una infección o fiebre, o ha sido sometido a una operación.
- Está tomando o ha tomado ciertos medicamentos (ver sección 2, "Uso de Toujeo con otros medicamentos").

Signos de aviso de hiperglucemia

La sed, un aumento de la necesidad de orinar, el cansancio, la piel seca, el enrojecimiento de la cara, la pérdida del apetito, la tensión arterial baja, el latido rápido del corazón y la presencia de glucosa y cuerpos cetónicos en la orina. El dolor de estómago, la respiración profunda y rápida, sentir sueño o desmayarse (pérdida del conocimiento) pueden ser signos de una afección grave (cetoacidosis) producida por la falta de insulina.

Qué hacer si sufre una hiperglucemia

- Compruebe su nivel de azúcar en la sangre y su nivel de acetona en la orina tan pronto como note cualquiera de los signos de aviso descritos arriba.
- Contacte con su médico inmediatamente si tiene hiperglucemia o cetoacidosis graves. Esto se debe tratar siempre por un médico, normalmente en un hospital.

Hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre)

Si su nivel de azúcar en sangre desciende demasiado puede desmayarse (perder el conocimiento). La hipoglucemia grave puede producir un ataque al corazón o daño cerebral y puede poner en peligro su vida. Debe aprender a reconocer los signos que indican que su nivel de azúcar en sangre está disminuyendo, así podrá tomar las medidas necesarias para que la situación no se agrave.

Razones por las que puede ocurrir la hipoglucemia

Algunos ejemplos son:

- Se inyecta demasiada insulina.
- Omite comidas o las retrasa.
- No come lo suficiente, o come alimentos que contienen menos azúcar (hidratos de carbono) de lo normal. Los edulcorantes artificiales no son hidratos de carbono.
- Bebe alcohol, especialmente si no come mucho.
- Pierde hidratos de carbono por vómitos o diarrea.
- Está haciendo más ejercicio de lo habitual o un tipo diferente de actividad física.
- Se está recuperando de una lesión, de una operación o de otros tipos de estrés.

- Se está recuperando de una enfermedad o fiebre,
- Está tomando o ha dejado de tomar determinados medicamentos (ver sección 2, "Uso de Toujeo con otros medicamentos").

También es más probable que se produzca hipoglucemia si:

- Acaba de empezar un tratamiento con insulina o cambia a otra insulina – si se produce una bajada de azúcar en sangre, es más probable que suceda por la mañana.
- Sus niveles de azúcar en la sangre son casi normales o inestables,
- Cambia el área de la piel en la que se inyecta la insulina Por ejemplo del muslo a la parte alta del brazo,
- Tiene una enfermedad grave del riñón o del hígado, o alguna otra enfermedad como el hipotiroidismo.

Signos de aviso de hipoglucemia

Los primeros signos pueden ser generalmente en su cuerpo. Ejemplos de signos de que su nivel de azúcar en sangre está bajando mucho o muy deprisa son: sudor, piel húmeda y pegajosa, ansiedad, latido rápido e irregular del corazón, tensión arterial alta y palpitaciones. Estos signos se producen a menudo antes que aparezcan los signos de bajo nivel de azúcar en el cerebro.

Los signos en su cerebro incluyen: dolor de cabeza, sensación de mucha hambre, náuseas, vómitos, sensación de cansancio, somnolencia, agitación, problemas del sueño, comportamiento agresivo, dificultad para concentrarse, capacidad de reacción disminuida, depresión, sensación de confusión, dificultad para hablar (a veces, pérdida total del habla), cambio en la vista, temblor, incapacidad para moverse (parálisis), hormigueo en las manos o brazos, sensación de entumecimiento y hormigueo a menudo alrededor de la boca, sensación de mareo, pérdida de autocontrol, incapacidad para cuidar de uno mismo, ataques, pérdida de conocimiento.

Situaciones en las que los signos de aviso de hipoglucemia pueden ser menos claros:

Los primeros signos de aviso de hipoglucemia pueden cambiar, atenuarse o faltar por completo si:

- Es una persona de edad avanzada.
- Ha padecido diabetes durante mucho tiempo.
- Sufre cierto tipo de enfermedad nerviosa (denominada “neuropatía diabética autónoma”).
- Ha sufrido recientemente una baja grande de azúcar en sangre (por ejemplo, el día antes).
- Su nivel de azúcar en sangre permanece bajo.
- Su nivel de azúcar en sangre es siempre más o menos “normal” o su nivel de azúcar en sangre ha mejorado bastante.
- Ha cambiado recientemente de una insulina animal a una insulina humana como Toujeo.
- Está tomando o ha tomado ciertos medicamentos (ver sección 2, "Uso de Toujeo con otros medicamentos").

En estos caso, puede sufrir una hipoglucemia grave (e incluso desmayarse) antes de saber qué está pasando. Esté siempre familiarizado con sus signos de aviso. Si fuera necesario, podría necesitar realizarse con mayor frecuencia análisis de azúcar en sangre. Esto puede ayudar a identificar episodios hipoglucémicos leves. Si le resulta difícil reconocer sus signos de aviso, debe evitar situaciones (como conducir un coche) que puedan ponerle en peligro a usted o a otras personas como consecuencia de la hipoglucemia.

¿Qué hacer si experimenta hipoglucemia?

1. No se inyecte insulina. Ingiera inmediatamente de 10 a 20 gramos de azúcar, como glucosa, terrones de azúcar o una bebida azucarada. No beba o coma alimentos que contengan edulcorantes artificiales (como bebidas dietéticas) ya que estos no ayudan a tratar la bajada de azúcar en sangre.
2. Después, coma algo (como pan o pasta) que aumente su nivel de azúcar en sangre a largo plazo. Pregunte a su médico o enfermero si no está seguro de qué debe comer.

Con Toujeo la recuperación de la bajada de azúcar puede retrasarse más porque tiene una acción prolongada.

3. Si la hipoglucemia reaparece, tome de nuevo otros 10 a 20 gramos de azúcar.
4. Consulte inmediatamente con un médico si no es capaz de controlar la hipoglucemia o si ésta reaparece.

Qué deben hacer otras personas si tiene una hipoglucemia

Informe a sus familiares, amigos y personas cercanas que necesita ayuda médica urgente si no es capaz de tragar o si se desmaya (pierde el conocimiento).

Necesitará una inyección de glucosa o de glucagón (un medicamento que incrementa el nivel de azúcar en la sangre). Estas inyecciones están justificadas aun cuando no tenga la certeza de que padece hipoglucemia.

Es recomendable analizar su nivel de azúcar en la sangre inmediatamente después de la ingestión de glucosa para confirmar que padece realmente hipoglucemia.

Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en una pluma precargada (SoloStar) INSTRUCCIONES DE USO

Lea esto primero

Toujeo SoloStar contiene 300 unidades/ml de insulina glargina en una pluma precargada desechable de 1,5 ml

- **Nunca reutilice las agujas.** Si lo hace, es posible que no reciba la dosis necesaria (infradosificación) o que reciba un exceso (sobredosisificación), ya que la aguja se podría bloquear.
- **Nunca utilice una jeringa para extraer insulina de su pluma.** Si lo hace extraería demasiada insulina. La graduación en la mayoría de jeringas está pensada solo para insulina no concentrada.

Información importante

- ✗ Nunca comparta su pluma – es sólo para usted.
- ✗ Nunca use su pluma si está dañada o si no está seguro de que funciona correctamente.
- ✓ Realice siempre una prueba de seguridad.
- ✓ Lleve siempre consigo una pluma y agujas de repuesto por si se pierden o dejan de funcionar.

Aprender a inyectar

- Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo inyectar antes de usar su pluma.
- Pida ayuda si tiene problemas con el manejo de su pluma, por ejemplo si tiene problemas con su vista.
- Lea todas estas instrucciones antes de utilizar su pluma. Si no sigue todas estas instrucciones, puede recibir demasiada insulina o demasiado poca.

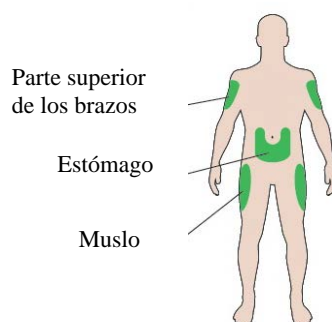
¿Necesita ayuda?

Si tiene preguntas sobre su pluma o su diabetes, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero o llame al número de sanofi-aventis que aparece al comienzo de este prospecto.

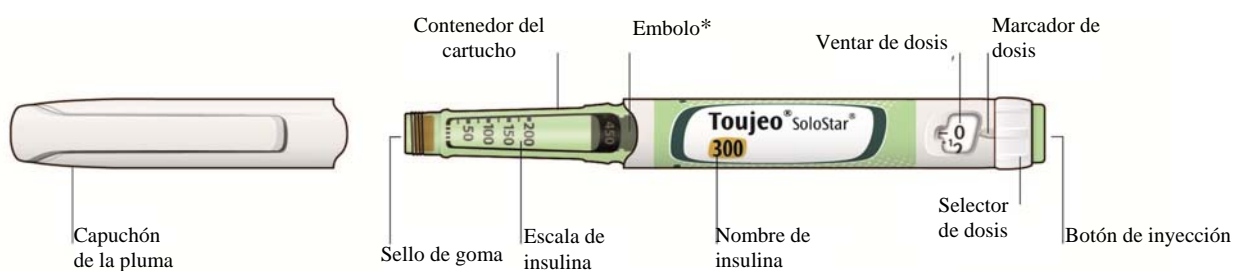
Artículos adicionales que necesitará:

- una aguja nueva estéril (ver PASO 2).
- un contenedor resistente a perforaciones para agujas y plumas usadas.

Lugares de inyección



Conozca su pluma



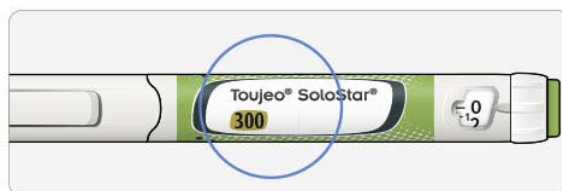
* No verá el émbolo hasta que no haya inyectado unas cuantas dosis.

PASO 1: Compruebe su pluma

- ✓ Saque de la nevera una nueva pluma al menos 1 hora antes de su inyección. La inyección de insulina en frío es más dolorosa.

A Compruebe el nombre y la fecha de caducidad en la etiqueta de su pluma.

- Asegúrese de que tiene la insulina correcta. Esto es especialmente importante si tiene otras plumas.
- No utilice la pluma después de la fecha de caducidad.

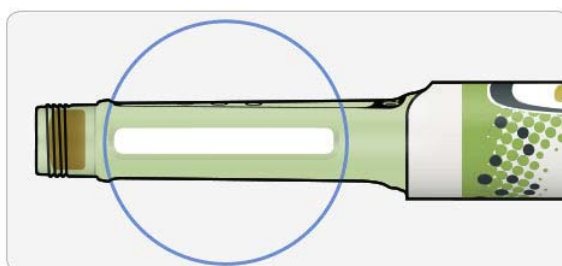


B Retire el capuchón de la pluma.



C Compruebe que la insulina es transparente.

- No use la pluma si la insulina está turbia, tiene color o contiene partículas.



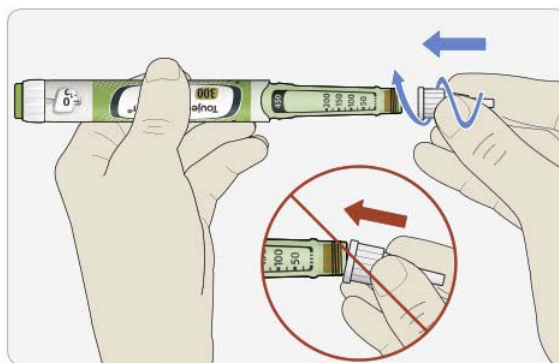
PASO 2: Coloque una aguja nueva

- ✓ Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayudará a evitar el bloqueo de las agujas, contaminación e infecciones.
- ✓ Sólo utilice agujas compatibles para su uso con Toujeo (por ejemplo agujas de BD, Ypsomed Artesana u Owen Mumford).

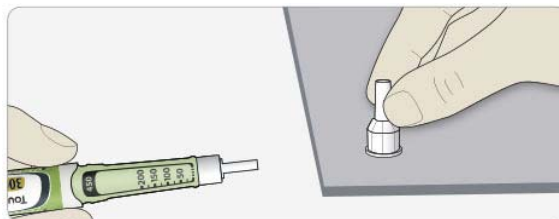
A Coja una aguja nueva y retire el sello protector.



B Mantenga la aguja recta y enrósquela en la pluma hasta que esté fija. No la apriete demasiado.



C Retire la tapa exterior de la aguja. Guárdela para más tarde.



D Retire la tapa interior de la aguja y deséchela.



i Manipular las agujas

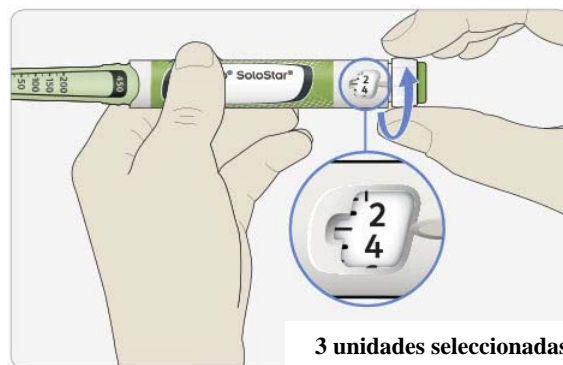
- Tenga cuidado al manipular las agujas para evitar lesiones por punción e infección cruzada.

PASO 3: Realice una prueba de seguridad

✓ Realice siempre una prueba de seguridad antes de cada inyección para:

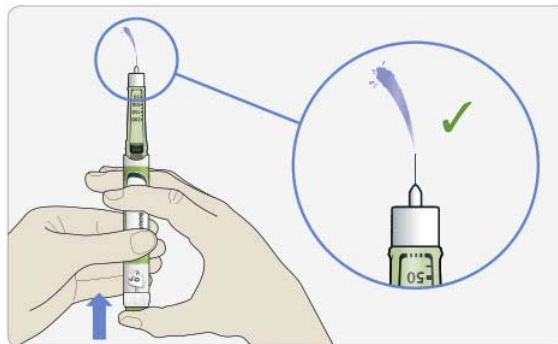
- comprobar que su pluma y aguja funcionan correctamente.
- asegurarse que recibe la dosis de insulina correcta.

A Seleccione 3 unidades girando el selector de dosis hasta que el marcador de dosis se sitúe entre las marcas de 2 y 4.



B Presione el botón de inyección hasta el fondo.

- Si sale insulina de la punta de la aguja, su pluma funciona correctamente.



Si no sale insulina:

- Es posible que necesite repetir este paso hasta 3 veces antes de ver salir insulina.
- Si no sale insulina después de la tercera vez, es posible que la aguja esté bloqueada. Si esto sucediese:
 - cambie la aguja (ver PASO 6 y PASO 2),
 - a continuación repita la prueba de seguridad (PASO 3).
- No use su pluma si aún no sale insulina de la punta de la aguja. Use una nueva pluma.
- No use una jeringa para extraer insulina de su pluma.

i Si ve burbujas de aire

- Es posible que vea burbujas de aire. Es algo normal; no le van a hacer daño.

PASO 4: Seleccione la dosis

X Nunca seleccione la dosis ni presione el botón de inyección mientras la aguja no esté colocada, ya que podría dañar su pluma.

A Asegúrese de que la aguja está colocada y que la dosis está en “0”.



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

- Si excede su dosis, puede girar hacia atrás.
- Si no quedan suficientes unidades en su pluma para que pueda administrar su dosis, el selector de dosis se detendrá en el número de unidades que quedan.
- Si no puede seleccionar su dosis prescrita completa, divida la dosis en dos inyecciones o use una nueva pluma.



Cómo leer la ventana de dosis

Los números pares se indican en la misma línea que el marcador de dosis:



30 unidades seleccionadas

Los números impares se indican como una línea entre los números pares:



29 unidades seleccionadas

i Unidades de insulina en su pluma

- Su pluma contiene un total de 450 unidades de insulina. Puede seleccionar las dosis desde 1 hasta 80 unidades en pasos de una unidad. Cada pluma contiene más de una sola dosis.
- Puede ver más o menos cuántas unidades quedan si se fija por dónde está el émbolo en la escala de insulina

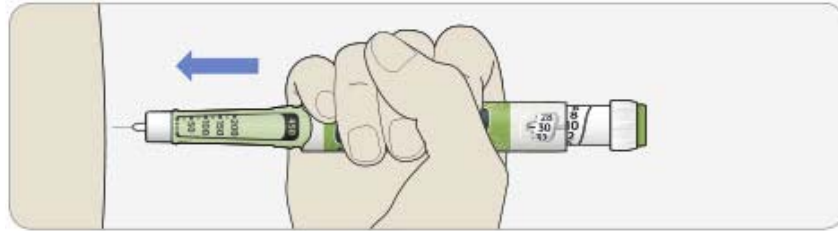
PASO 5: Inyectar la dosis

X Si le cuesta presionar el botón de inyección, no lo fuerce, ya que podría romper su pluma. Vea la siguiente **i** para obtener ayuda.

A Elija un lugar de inyección como se muestra en el dibujo.

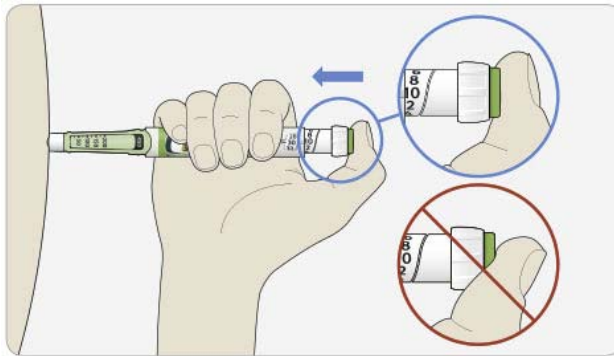
B Empuje la aguja dentro de su piel, tal y como le ha enseñado su médico, farmacéutico o enfermero.

- No toque el botón de inyección todavía.



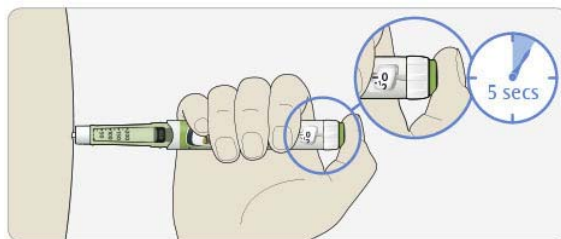
C Coloque el pulgar en el botón de inyección. Presiónelo hasta el fondo y manténgalo presionado.

- No presione el botón de forma inclinada: su pulgar podría bloquear el selector de dosis y no permitir que este gire.



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

- De este modo se asegurará de que recibe su dosis completa.



E Tras mantenerlo presionado y contar lentamente hasta 5, suelte el botón de inyección. A continuación, retire la aguja de la piel.

i Si le cuesta presionar el botón:

- Cambie la aguja (ver PASO 6 y PASO 2) y, a continuación, realice una prueba de seguridad (ver PASO 3).
- Si aún le cuesta presionar el botón, use una pluma nueva.
- No use una jeringa para extraer la insulina de su pluma.

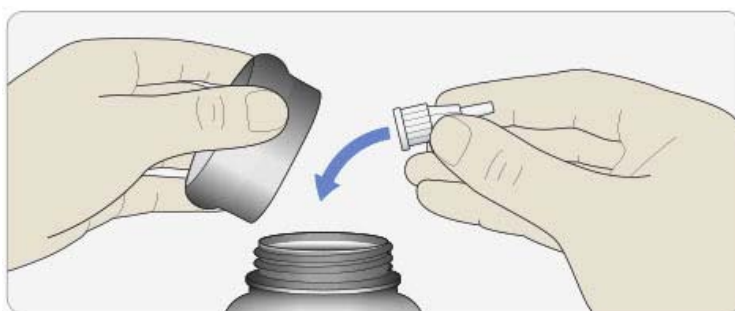
PASO 6: Retire la aguja

- ✓ Tenga cuidado al manipular las agujas para evitar lesiones por punción e infección cruzada.
- ✗ No vuelva a poner la tapa interior de la aguja.

A Coloque la tapa exterior la aguja, y utilícela para desenroscar la aguja de la pluma.

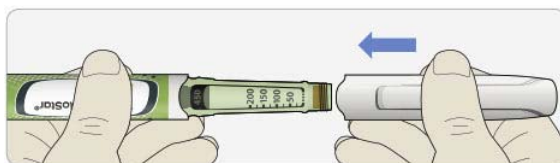
- Para reducir el riesgo de pinchazos accidentales, nunca coloque la tapa interior.
- Si su inyección la realiza otra persona o si realiza la inyección a otra persona, se debe tener especial precaución cuando se retire o elimine la aguja.
- Siga las medidas de seguridad para retirar y eliminar las agujas (contacte con su médico, farmacéutico o enfermero) para reducir el riesgo de pinchazos accidentales y la transmisión de enfermedades infecciosas.

B Deseche la aguja usada en un contenedor resistente a pinchazos, o tal y como le indique su farmacéutico o la autoridad local.



C Vuelva a colocar el capuchón de la pluma.

- No vuelva a meter la pluma en la nevera.



Uso

- Únicamente use su pluma durante un máximo de 6 semanas tras su primera utilización.

Cómo conservar su pluma

Antes del primer uso

- Conserve las plumas nuevas en la nevera, a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.
- No congelar.

Después del primer uso

- Conserve su pluma a temperatura ambiente, **por debajo de 30 °C**.
- No vuelva a meter su pluma en la nevera.
- No guarde su pluma con la aguja incorporada.
- Guarde su pluma con el capuchón puesto.

Cómo cuidar su pluma

Trate su pluma con cuidado

- No deje caer su pluma ni la golpee contra superficies duras.
- Si cree que su pluma puede estar estropeada, no intente repararla, use una nueva.

Proteja su pluma del polvo y la suciedad

- Puede limpiar el exterior de su pluma con un trapo húmedo. No moje, lave o lubrique su pluma, ya que podría dañarla.

Desechar su pluma

- Retire la aguja antes de desechar su pluma.
- Deseche su pluma usada tal y como le indique su profesional sanitario o la autoridad local.