



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-289-21-4

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-289-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Sanofi-aventis Argentina S.A, solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOUJEO ® / INSULINA GLARGINA, autorizada por el Certificado N° 58.054.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a Sanofi-aventis Argentina S.A los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada TOUJEO ® / INSULINA GLARGINA, autorizada por el Certificado

N° 58.054 que constan como documentos IF-2021-47051988-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-47052336-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.054, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y los prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-289-21-4



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TOUJEO®

INSULINA GLARGINA 300 U/ml
Solución inyectable – vía subcutánea

Lapicera/aplicador prellenado descartable con 1,5ml

Industria alemana

Venta bajo receta

FÓRMULA

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.

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

INDICACIONES

Tratamiento de Diabetes Mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

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

Acción Farmacológica

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

Farmacodinamia

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana, diseñada para presentar una baja solubilidad a pH neutro. A pH 4, es completamente soluble. Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza y se forman precipitados de los que se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina.

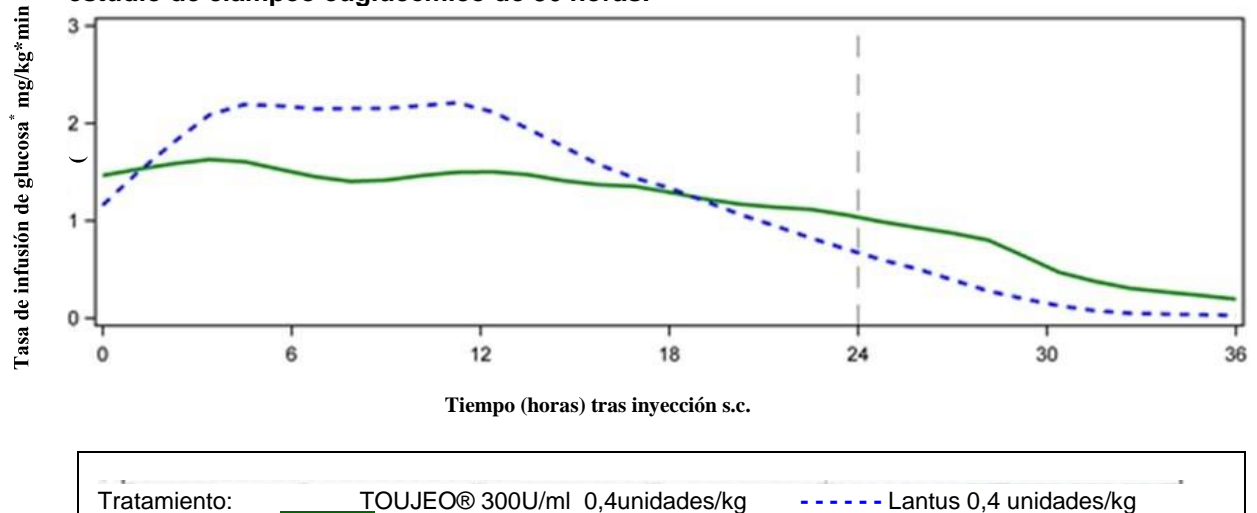
En estudios de clampeo euglucémico llevados a cabo en pacientes con diabetes de tipo 1, el efecto reductor de glucosa de TOUJEO® 300U/ml fue más constante y prolongado en comparación con Lantus® luego de la inyección subcutánea. La Figura 1 muestra los resultados de un estudio cruzado en 18 pacientes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

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

Para el mismo número de unidades inyectadas de insulina glargina, el volumen inyectado de TOUJEO® 300U/ml es un tercio que el de Lantus®. Esto lleva a una reducción del área superficial

del precipitado lo cual conduce a una liberación más sostenida de insulina glargina del precipitado de TOUJEO® 300U/ml en comparación con Lantus®.

Figura 1: Perfil de actividad en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 1 en un estudio de clampeo euglicémico de 36 horas.



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

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

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

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

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

En un estudio de farmacología clínica, el uso intravenoso de insulina glargina e insulina humana han demostrado ser equipotentes cuando se administran en las mismas dosis. Así como con todos los productos de insulina, el perfil de acción de la insulina glargina puede verse afectado por la actividad física y otras variables.

Eficacia clínica y seguridad

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

Los resultados de todas las pruebas clínicas con TOUJEO® 300U/ml indicaron que las reducciones de la línea basal de HbA_{1c} al final de la prueba no fueron inferiores a las de Lantus®. La proporción

de pacientes que alcanzaron el valor de HbA_{1c} objetivo (menor al 7%) fue similar en ambos grupos tratados. Las reducciones en el nivel de glucosa en plasma al final de la prueba con TOUJEO® 300U/ml fue similar a Lantus® con una reducción más gradual durante el período de ajuste de dosis con TOUJEO® 300U/ml.

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

La mejora en la HbA_{1c} no fue afectada por género, etnia, edad, duración de la diabetes (<10 años y ≥10 años), valor de línea basal de HbA_{1c} (<8% o ≥8%) o la línea basal del 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® 300U/ml con respecto al grupo comparador (Tabla 1 y 2).

En pacientes con diabetes tipo 2, los resultados de las pruebas clínicas demostraron que la incidencia de hipoglucemia severa y/o confirmada e hipoglucemia sintomática documentada fue menor en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con los pacientes tratados con Lantus®. La superioridad de TOUJEO® 300U/ml sobre Lantus® para disminuir el riesgo de hipoglucemia severa y/o nocturna fue observada en pacientes tratados previamente con insulina basal en combinación con un producto medicinal oral anti hipoglucémico (18 % de reducción de riesgo) o insulina a la hora de la comida (21 % de reducción del riesgo) durante el período desde la semana 9 hasta el final del período de estudio.

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

En pacientes con diabetes tipo 1, la incidencia de hipoglucemia fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con los tratados con Lantus® (Tabla 3).

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

Tratamiento de 26 semanas		
	TOUJEO® 300U/ml	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida	
Número de sujetos tratados (mITT ^a)	273	273
HbA_{1c}		
Media de línea basal	8,13	8,12
Cambio medio ajustado respecto del basal	-0,4	-0,44
Diferencia media ajustada ^b	0,04 [-0,098 a 0,185]	
Dosis de insulina basal^c (U/kg)		
Media de línea basal	0,32	0,32
Cambio de la media respecto del basal	0,15	0,09
Peso corporal^d (kg)		
Media de línea basal	81,89	81,80
Cambio de la media respecto del basal	0,46	1,02

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml ^a mITT: Intención de tratar modificada ^b Diferencia de tratamiento: TOUJEO® 300U/ml – insulina glargina 100 U/ml; [Intervalo de confianza: 95%] ^c Cambio de la línea basal al mes 6 (caso observado) ^d Cambio respecto de la línea basal del último valor medio del tratamiento de 6 meses

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

Tratamiento de 26 semanas						
	Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes no tratados previamente con insulina	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti hiperglucémicos			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Número de pacientes tratados ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Línea basal media	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Cambio medio 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)						
Línea basal media	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)						
Línea basal media	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 mITT: Intención de tratar modificada ^b Diferencia de tratamiento: TOUJEO® 300U/ml – insulina glargina 100 unidades/ml [Intervalo de confianza: 95%] ^c Cambio de la línea basal al mes 6 (caso observado) ^d Cambio respecto de la línea basal del último valor medio del tratamiento de 6 meses

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

Población diabética	Diabetes mellitus tipo 1 Pacientes previamente tratados con insulina basal		Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes previamente tratados con insulina basal		Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes no tratados previamente con insulina o insulina basal	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida		Análogo de insulina a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti hiperglucémicos	
	Toujeo 300U/ml	IGlar	Toujeo 300U/ml	IGlar	Toujeo 300U/ml	IGlar
Incidencia (%) de hipoglucemia severa^a (n/N Total)						
Período completo de estudio ^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 hipoglucemia severa o confirmada^b (n/ N Total)						
Período completo de estudio	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 [0,95; 1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
Incidencia (%) de hipoglucemia nocturna^c confirmada (n/N Total)						
Período completo de 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 severa: episodio que requiere asistencia de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón, u otra acción de revitalización.

^b Hipoglucemia confirmada: Cualquier hipoglucemia y/o hiperglucemia severa confirmada por valores de glucosa en plasma de $\leq 3,9$ mmol/l. ^c Hipoglucemia nocturna: episodio que tuvo lugar entre 00:00 y 05:59 horas.

^d Período de tratamiento de 6 meses

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

Flexibilidad del tiempo de administración

La seguridad y eficacia de TOUJEO® 300U/ml administrado con un horario fijo o flexible fue también evaluada en 2 estudios clínicos con selección al azar, abiertos, de 3 meses de duración. Pacientes con diabetes tipo 2 (n=194) recibieron TOUJEO® 300U/ml una vez al día por la noche, o en cualquier momento del día (horario de administración fijo) o entre 3 horas antes o después del horario usual de administración (tiempo de administración flexible). Adicionalmente, no se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemia nocturna o en cualquier momento del día cuando se administró TOUJEO® 300U/ml con horario fijo o flexible

Anticuerpos

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



Peso corporal

Se observó un cambio medio en el peso corporal de menos de 1 kg al final del período de 6 meses en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml (ver Tabla 1 y 2)

Resultados procedentes de un estudio en la progresión de retinopatía diabética

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

Estudio de seguridad y eficacia a largo plazo

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

El primer resultado de eficacia co-primaria fue el tiempo hasta la primera muerte CV, infarto del miocardio no fatal (IM) o ataque no fatal, y el segundo resultado de eficacia co-primaria fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los efectos anteriores, o procedimiento de revascularización (coronaria, carótida o periférica), u hospitalización por falla del corazón. Los puntos finales secundarios incluyeron todas las causas de mortalidad y un desenlace micro vascular compuesto.

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

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

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

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

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de TOUJEO® 300U/ml se ha estudiado en un ensayo clínico aleatorizado controlado abierto 1:1 en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 durante un período de 26 semanas (n = 463). Los pacientes en el brazo de TOUJEO® 300U/ml incluyeron 73 niños de <12 años y 160 niños de ≥ 12 años. TOUJEO® 300U/ml, administrado una vez al día, mostró una reducción similar en HbA_{1c} y FPG desde el inicio hasta la semana 26 en comparación con insulina glargina 100 unidades/ml.



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

En general, la incidencia de hipoglucemia en pacientes de cualquier categoría fue similar en ambos grupos de tratamiento, con el 97,9% de los pacientes en el grupo TOUJEO® 300U/ml y el 98,2% en el grupo de insulina glargina 100 unidades/ml, reportando al menos un evento. De manera similar, la hipoglucemia nocturna fue comparable en los grupos de tratamiento con TOUJEO® 300U/ml e insulina glargina 100 unidades/ml.

El porcentaje de pacientes que reportaron hipoglucemia grave fue menor en pacientes del grupo de TOUJEO® 300U/ml en comparación con los pacientes del grupo de insulina glargina 100 unidades/ml, 6% y 8,8% respectivamente.

El porcentaje de pacientes con episodios hiperglucémicos con cetosis fue menor para TOUJEO® 300U/ml frente a insulina glargina 100 unidades/ml, 6,4% y 11,8%, respectivamente. No se identificaron problemas de seguridad con TOUJEO® 300U/ml con respecto a los eventos adversos y los parámetros de seguridad estándar. El desarrollo de anticuerpos fue escaso y no tuvo impacto clínico. Los datos de eficacia y seguridad para pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos para pacientes adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de TOUJEO® 300U/ml en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2.

Farmacocinética

Absorción, distribución

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

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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



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

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población para TOUJEO® 300U/ml se basó en los datos de concentración de su metabolito principal M1 utilizando datos de 75 sujetos pediátrico (de 6 a <18 años) con diabetes tipo 1. El peso corporal afecta el aclaramiento de TOUJEO® 300U/ml de forma no lineal. Como consecuencia, la exposición (AUC) en pacientes pediátricos es ligeramente menor en comparación con pacientes adultos cuando reciben la misma dosis ajustada al peso corporal.

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.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN Posología

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

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

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

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

El régimen de dosificación (dosis y horario) de TOUJEO® 300U/ml debe ser ajustado de acuerdo a la respuesta individual.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, TOUJEO® 300 U/ml se debe combinar con insulinas de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida.

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, TOUJEO® 300U/ml puede también ser dado junto con otros medicamentos anti hiperglucémicos.

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

Iniciación

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

TOUJEO® 300U/ml debe ser usado una vez por día con la insulina a la hora de la comida y requiere ajustes individuales de dosis. *Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2*

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

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300 unidades/ml

Insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300U/ml no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables.

- Cuando se cambia de insulina glargina 100 unidades/ml a TOUJEO® 300U/ml, el cambio puede hacerse unidad a unidad pero pueden ser necesarias dosis más altas de TOUJEO® 300U/ml (aproximadamente 10-18%) para conseguir niveles plasmáticos adecuados de la glucosa.



- Cuando se cambia de TOUJEO® 300U/ml a insulina glargina 100 unidades/ml, la dosis debe reducirse (aproximadamente un 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia.

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

Transición de otras insulinas basales a TOUJEO® 300 unidades/ml

Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia o prolongada, a un régimen con TOUJEO® 300U/ml, puede ser requerido un cambio en la dosis de la insulina basal, y el tratamiento concomitante anti hiperglucémico puede requerir ajustes (dosis y horarios de insulina regular adicional o productos análogos de insulina de rápida acción, o la dosis de productos medicinales no insulínicos anti hiperglucémicos).

- El cambio de productos de insulina basal de dosis única diaria a TOUJEO® 300U/ml de dosis única diaria puede ser efectuado unidad por unidad basado en la dosis de insulina basal previa.
- Al cambiar de productos de insulina basal de dos dosis diarias a TOUJEO® 300U/ml de dosis única diaria, la dosis recomendada de TOUJEO® 300U/ml es el 80% de la dosis diaria total de la insulina basal que está siendo discontinuada.

Así como con otros productos análogos de insulina, los pacientes con alta dosis de insulina a causa de anticuerpos contra la insulina humana, pueden experimentar una mejor respuesta a insulina con TOUJEO® 300U/ml.

Durante la transición y las primeras semanas siguientes se recomienda un monitoreo metabólico estricto.

Con mejoras en el control metabólico y un resultante aumento de la sensibilidad a insulina, pueden ser necesarios más ajustes en el régimen de dosis. También puede ser requerido un ajuste de dosis si, por ejemplo, el peso o estilo de vida del paciente cambia, hay un cambio en el intervalo de administración de insulina o si surgen otras circunstancias que incrementan la susceptibilidad a la hipo o hiperglucemia (ver "Precauciones").

Transición de TOUJEO® 300 unidades/ml a insulinas basales

Durante el cambio y en las semanas iniciales siguientes, se recomienda supervisión médica con monitoreo metabólico estricto.

Por favor, referir a la información prescrita del producto medicinal al cual el paciente está cambiando.

Poblaciones especiales

Personas mayores (>65 años)

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

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

Deterioro renal

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

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

Deterioro hepático

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

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

Población pediátrica

TOUJEO® 300U/ml se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de los 6 años de acuerdo a los mismos principios que para pacientes adultos (Ver Farmacodinamia y Farmacocinética). Al cambiar



de insulina basal a TOUJEO® 300U/ml, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo se debe considerar de forma individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TOUJEO® 300U/ml en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

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

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

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

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

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

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

TOUJEO® 300U/ml no debe ser pasado desde el cartucho de la lapicera/aplicador prellenado a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave.

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

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.

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

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS

Recurrir al médico en caso de persistir los síntomas.

PRECAUCIONES

Advertencias especiales y precauciones de uso

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

Si el control de la glucosa es insuficiente o si el paciente muestra una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se debe evaluar el cumplimiento del paciente con el régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, si la técnica de inyección apropiada y todos los otros factores relevantes, antes de considerar un ajuste de la dosis.



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

Hipoglucemia

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

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

Los pacientes deben estar atentos a las circunstancias en las cuales los síntomas de hipoglucemia disminuyen. En determinadas circunstancias, los síntomas de aviso de la hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o desaparecer, por ejemplo: - cuando el control glucémico presenta una notable mejoría,

- cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes de edad avanzada,
- luego de pasar de productos de insulina animal a productos de insulina humana,
- en presencia de una neuropatía autónoma,
- en pacientes con una larga historia de diabetes,
- en pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- en pacientes tratados concomitantemente con determinadas drogas (ver "Interacciones"). Dichas situaciones pueden dar lugar a hipoglucemia severa (y eventualmente, pérdida del conocimiento) antes de que el paciente tome conciencia de la hipoglucemia.

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

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

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

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

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



Transición entre insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300U/ml

Debido a que la insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300U/ml 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.

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

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

Enfermedades intercurrentes

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

Anticuerpos contra insulina

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

Combinación de TOUJEO® 300U/ml con pioglitazona

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

Prevención de errores de medicación

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

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

Los pacientes también deben ser instruidos para no reutilizar las agujas. Una nueva aguja estéril debe ser colocada antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de agujas bloqueadas, lo cual puede causar una menor o mayor dosificación que la requerida. En caso de bloqueo de aguja, el paciente debe seguir las instrucciones descriptas en el paso 3 de las Instrucciones de uso de la lapicera/aplicador TOUJEO® SoloStar® incluidas en el prospecto para Información del Paciente, dentro del estuche (ver "Precauciones especiales de manipuleo"). Como para todas las lapiceras/aplicadores de insulina, los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la lapicera/aplicador. Los pacientes con ceguera o visión disminuida, deben ser instruidos para obtener ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Excipientes:

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

Manejo de la lapicera/aplicador:

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:



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

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

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

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

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

Incompatibilidades

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

TOUJEO® no debe ser mezclado con ningún otro medicamento.

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

Embarazo

No hay experiencia clínica en el uso de TOUJEO® 300U/ml en mujeres embarazadas. No hay datos clínicos de estudios controlados en embarazos expuestos a insulina glargina disponibles. Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazos con Lantus®) indican que no hay un efecto adverso específico en el embarazo y no hay malformaciones específicas ni toxicidad feto/neonatal por insulina glargina.

Los estudios en animales no indican toxicidad en reproductividad.

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

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

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina es excretada en leche humana. No se anticipan efectos metabólicos de insulina glargina ingerida en los recién nacidos/infantes amamantados, ya que la insulina glargina como péptido es digerida a aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres que se encuentren amamantando pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y la dieta.

Fertilidad

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

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

El poder de concentración y reacción del paciente puede deteriorarse como consecuencia, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia del deterioro de la visión. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades revisten particular importancia (por ej., para conducir un vehículo u operar maquinaria). Debe aconsejarse a los pacientes para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto reviste particular importancia en los pacientes cuya toma de conciencia de los síntomas de aviso de la hipoglucemia es reducida o inexistente o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debería considerarse la conveniencia de conducir.

Empleo en pediatría:

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

Empleo en ancianos:

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

Empleo en insuficiencias hepática y renal: Ver

en "Posología"- "Poblaciones especiales".

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista tabulada de efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas de investigación clínica son listadas a continuación según sistema órgano-clase, y en orden de incidencia decreciente (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raro: $< 1/10000$; desconocido: no puede ser estimado a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden de seriedad decreciente.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocida
Desórdenes del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Desórdenes metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia					
Desórdenes del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Discapacidad visual Retinopatía		
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Desórdenes del tejido conectivo y músculo esquelético					Mialgia	



Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en sitio de inyección		Edema		
--	--	----------------------------------	--	-------	--	--

Descripción de efectos adversos seleccionados

Desórdenes metabólicos y nutricionales

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

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

Desórdenes del sistema inmunológico

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

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

Trastornos oculares

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

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

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

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos

Como en cualquier terapia insulínica, puede ocurrir lipodistrofia en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina.

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

Dentro de la zona de inyección, la rotación continua del sitio de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver Sección PRECAUCIONES)

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

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

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

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de TOUJEO® 300U/ml se han demostrado en un estudio en niños entre 6 y menores de 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población



pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población general con diabetes (ver Farmacodinamia). Los datos de seguridad del estudio clínico no están disponibles para niños menores de 6 años.

Otras poblaciones especiales

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

Reporte de sospecha de reacciones adversas

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

SOBREDOSIFICACIÓN Síntomas

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

Tratamiento

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

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO).

PRESENTACIÓN

Estuches con 3 lapiceras/aplicadores prellenados descartables con 1,5 ml. Las agujas no vienen incluidas en el envase.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO Lapiceras/aplicadores sin uso

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

Mantener las lapiceras/aplicadores prellenados en su estuche original para proteger de la luz.

Lapiceras/aplicadores luego del primer uso

El producto debe ser conservado por un máximo de 6 semanas a no más de 30°C y alejado del calor y la luz directos. Las lapiceras/aplicadores en uso no deben ser conservadas en el refrigerador. Descartar el producto en caso de congelamiento. La tapa de la lapicera/aplicador debe ser colocada nuevamente en la misma luego de cada inyección a fin de proteger de la luz.

Tratar con cuidado

No tire su lapicera o la golpee contra superficies duras.

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

Proteger del polvo y la suciedad

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



Precauciones especiales de manipuleo

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

Antes de su uso, leer cuidadosamente las Instrucciones incluídas en el prospecto.

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

Las lapiceras/aplicadores vacíos nunca deben ser reutilizadas y deben ser descartadas apropiadamente.

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

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

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

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

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.**

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: sanofi aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main – Alemania.

Importado por:

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires; Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.054

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico Tel: 011 - 4732 5000 www.sanofi.com.ar

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis**

Paraguay S.A.

Avenida Costanera y Calle 3, Parque Barrail, Asunción, Paraguay.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Registro Sanitario M.S.P. y B.S. N°: _____ 22016-01-MB

Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°: 4.372.

VENTA BAJO RECETA.

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800.



Importado de: sanofi-aventis Argentina S.A.
Distribuido en Paraguay por: Distribuidora la Policlínica S.A.

Representante e Importador en Uruguay **sanofi-aventis
Uruguay S.A.**

Dr. Héctor Miranda 2361 oficina 1001 – 11.300, Montevideo, Uruguay Reg.
M.S.P. N° 44679 -- Ley 15.443.

VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

Dirección Técnica: Dra. Q.F. María José Bocage.

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS COMUNICARSE CON EL CENTRO DE
INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS
AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722.

**Última Revisión: CCDS V5_TOUJEO®_PI_sav004-Abril2021 – Aprobado por Disposición
ANMAT N°**